Metabolismo de compuestos lipídicos

II Semestre, 2025

Dra. Carolina Centeno-Cerdas

TEC | Tecnológico de Costa Rica

Lípidos

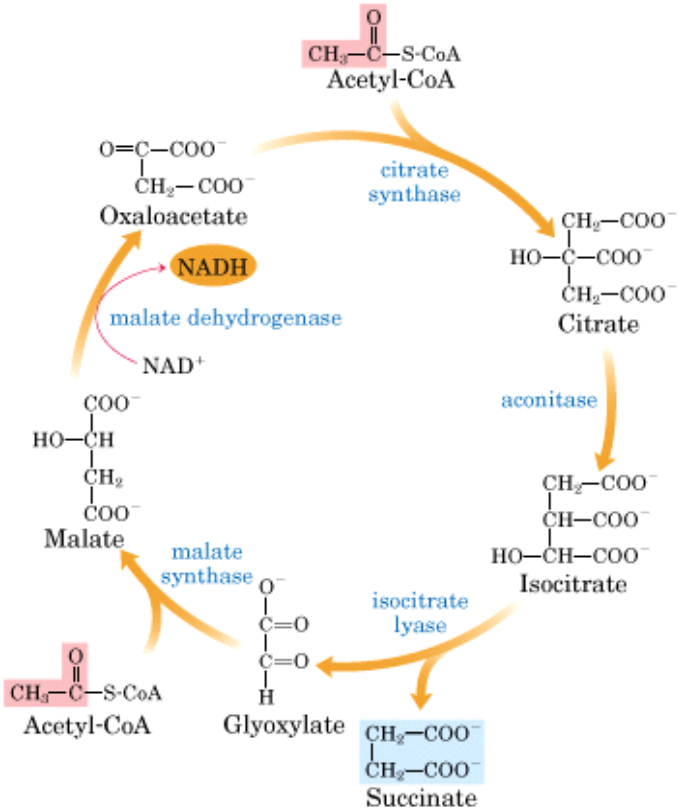
- Del griego "*lipos*": grasa

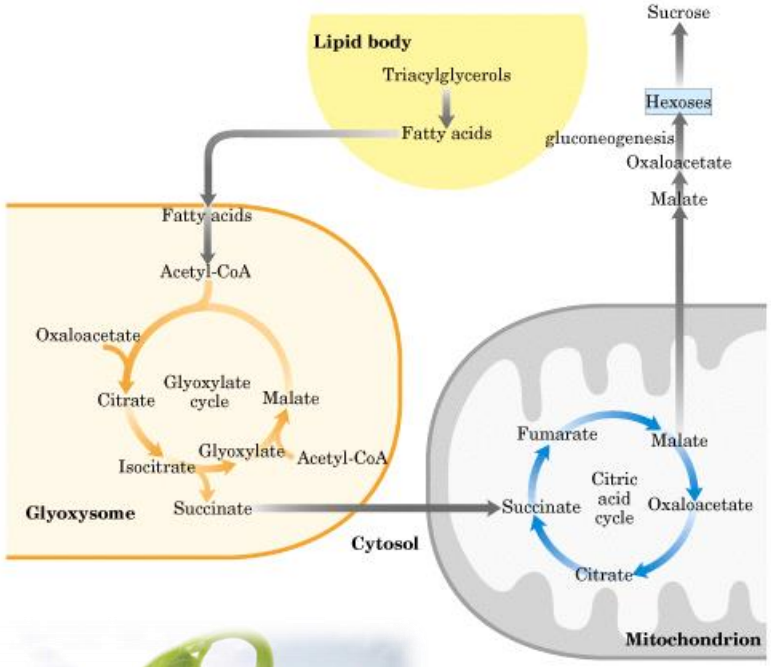
- Compuestos diversos con la característica común de ser insolubles en agua pero solubles en solventes orgánicos

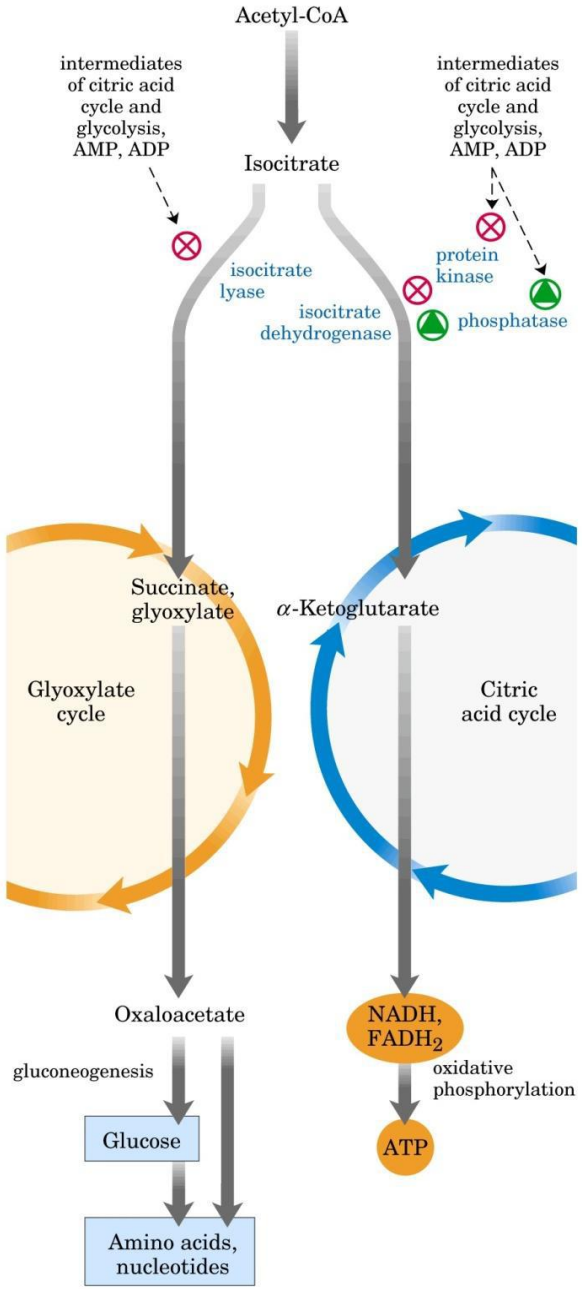
Funciones

- Energética
- Estructural
- Catalítica
- Informativa
- De transporte
- Reserva de agua
- Producción de calor

Ciclo del Glioxilato



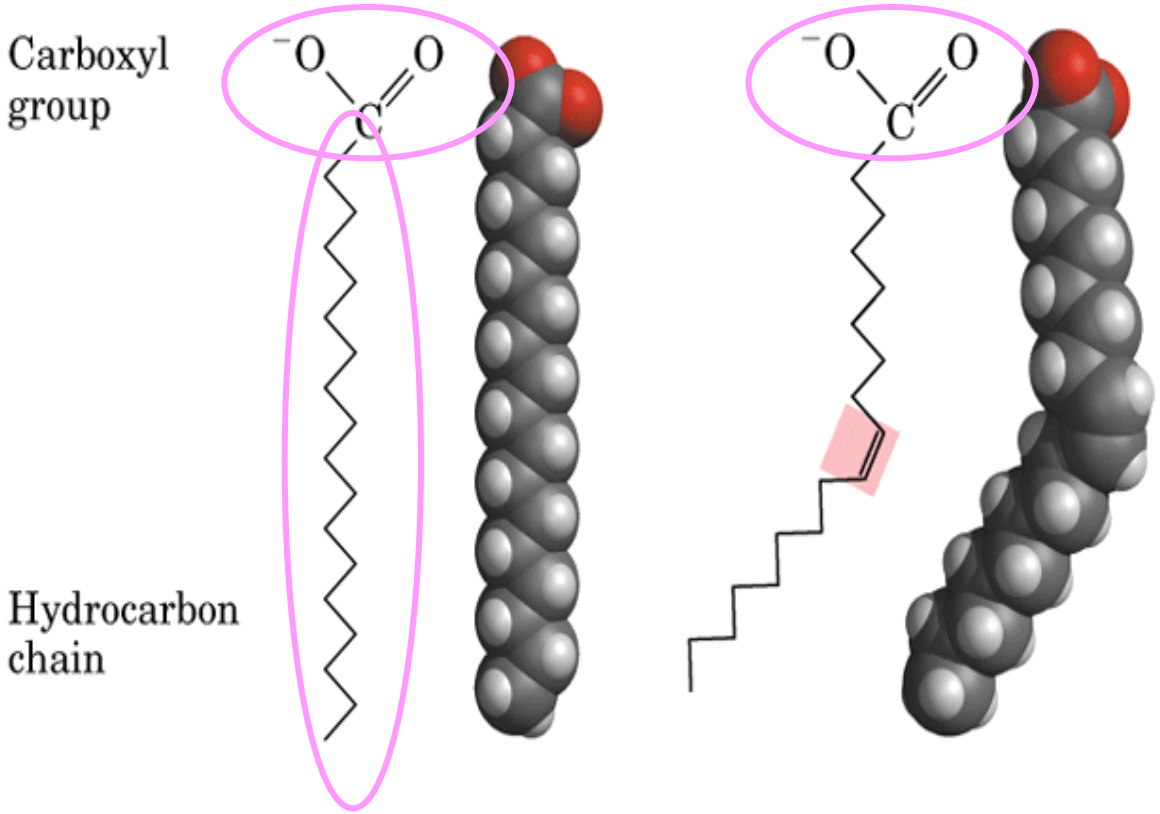




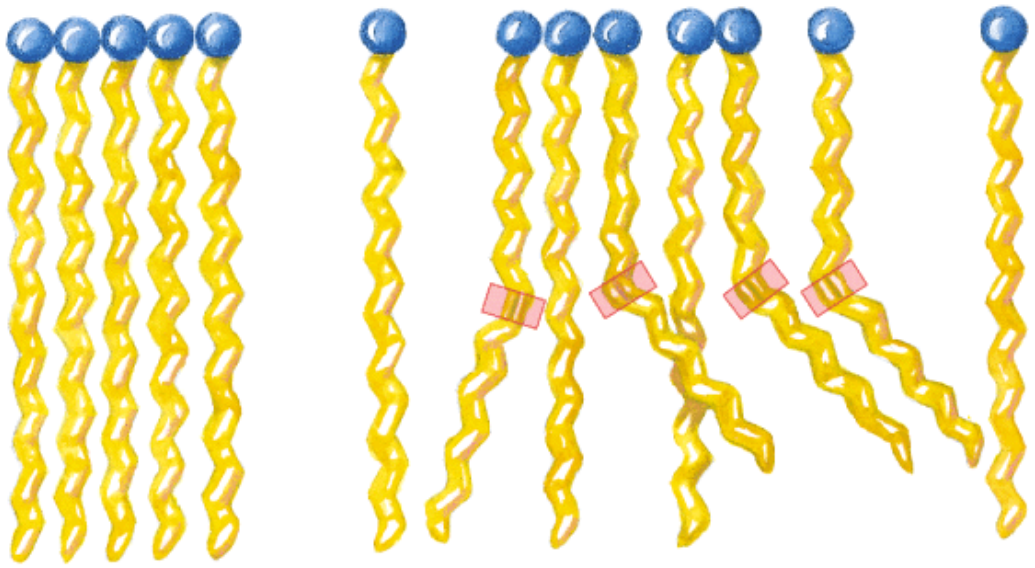
TEC | Tecnológico de Costa Rica

Propiedades

Solubilidad



Punto de fusión

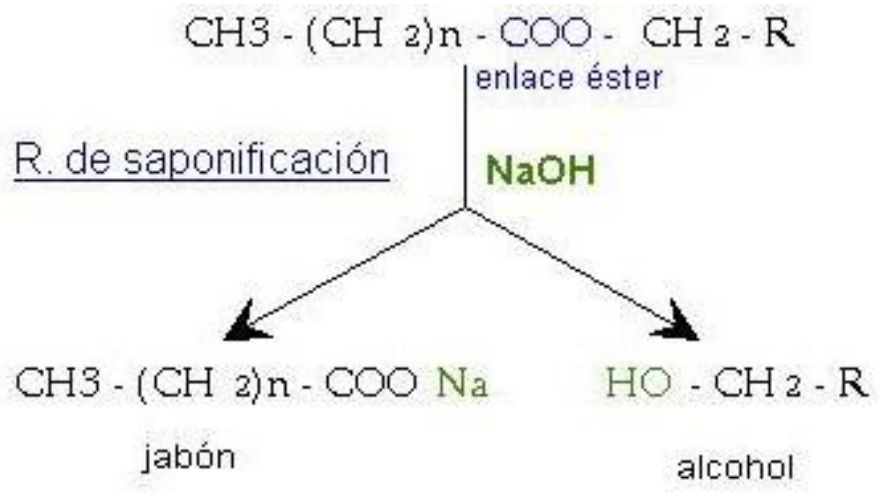


Saturated fatty acids

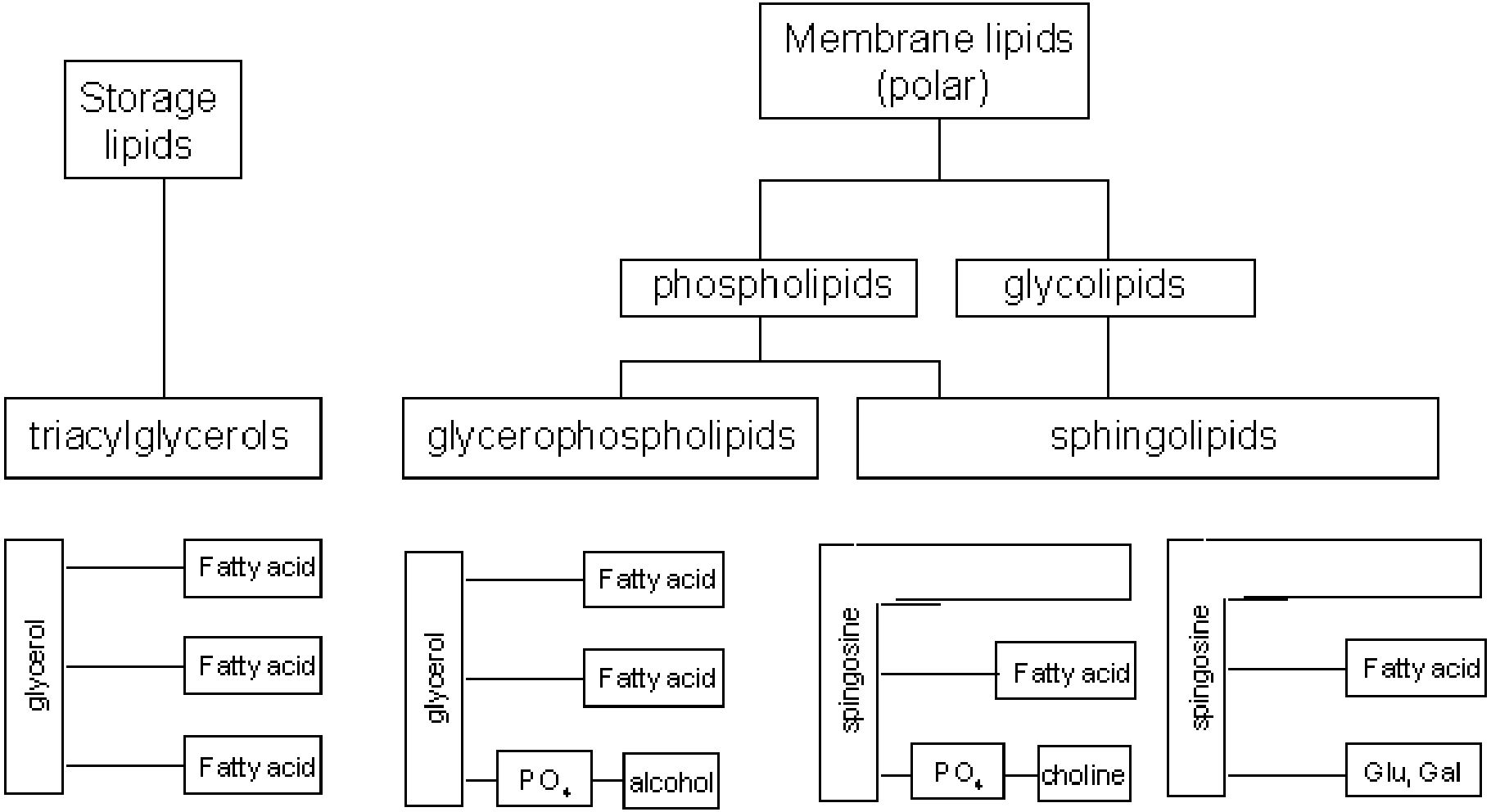
Mixture of saturated and unsaturated fatty acids

Clasificación

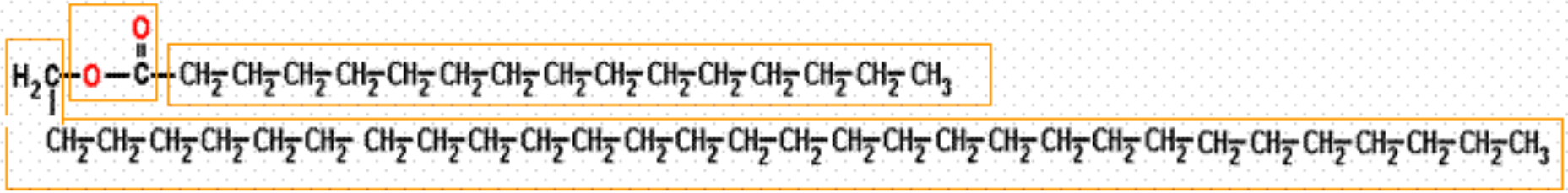
- **Lípidos saponificables**
  - Simples
    - Acilglicéridos
    - Céridos
  - Complejos
    - Fosfolípidos
    - Glucolípidos
- **Lípidos insaponificables**
  - Terpenos
  - Esteroides
  - Prostaglandinas



Clasificación



Las ceras son sustancias sólidas a temperatura ambiente debido a sus largas cadenas hidrocarbonadas, aunque de bajo punto de fusión. Impermeables, lo que las hace útiles para los seres vivos para proteger de la desecación (hojas y frutos). También tiene función de protección la cera del conducto auditivo.



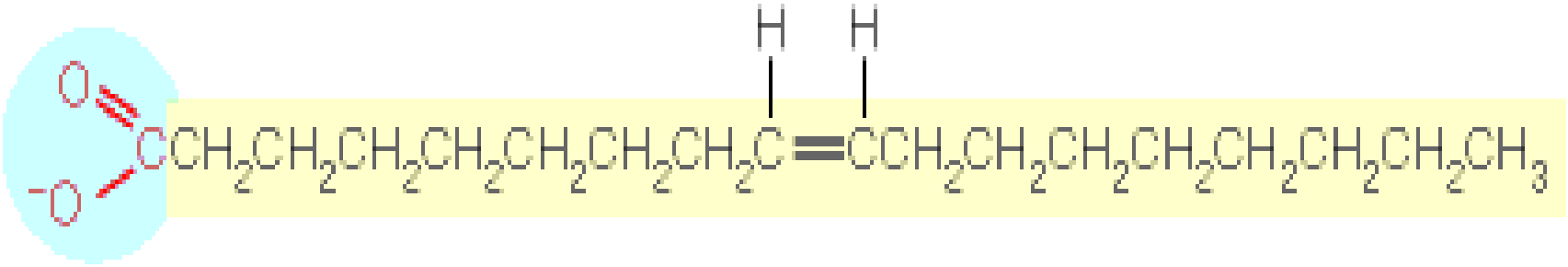
Palmitato de miricilo (cera de abeja)

Enlace éster

Ácido graso (C18)

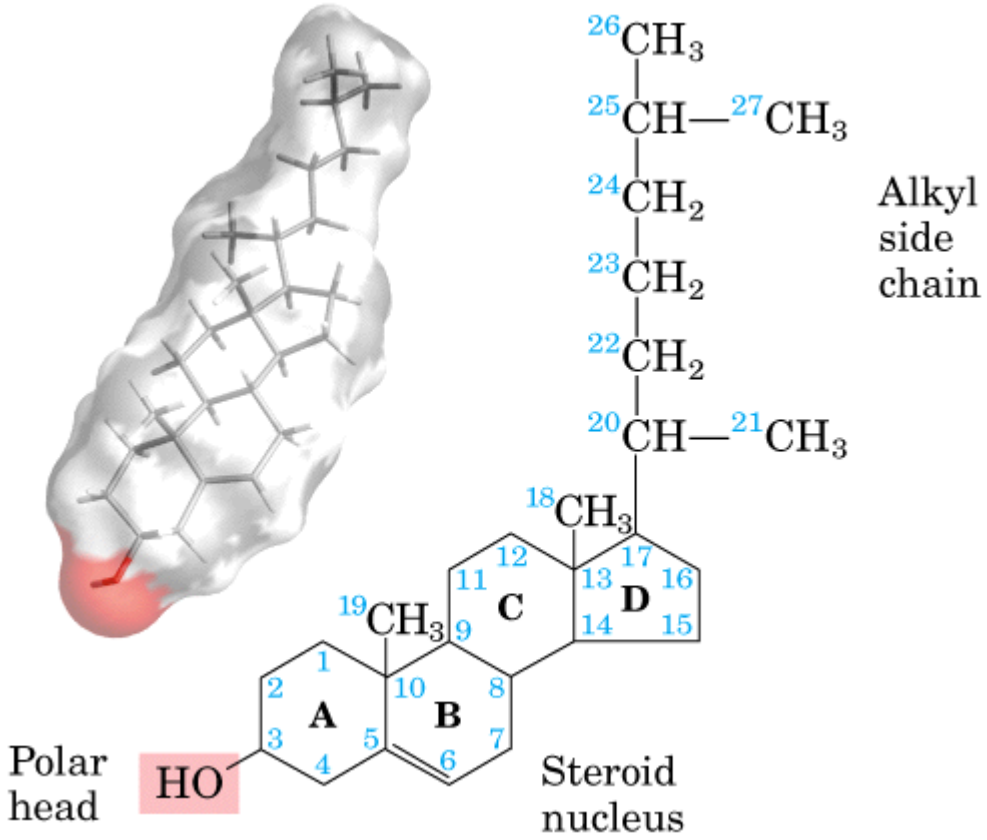
Alcohol de cadena larga (C30)

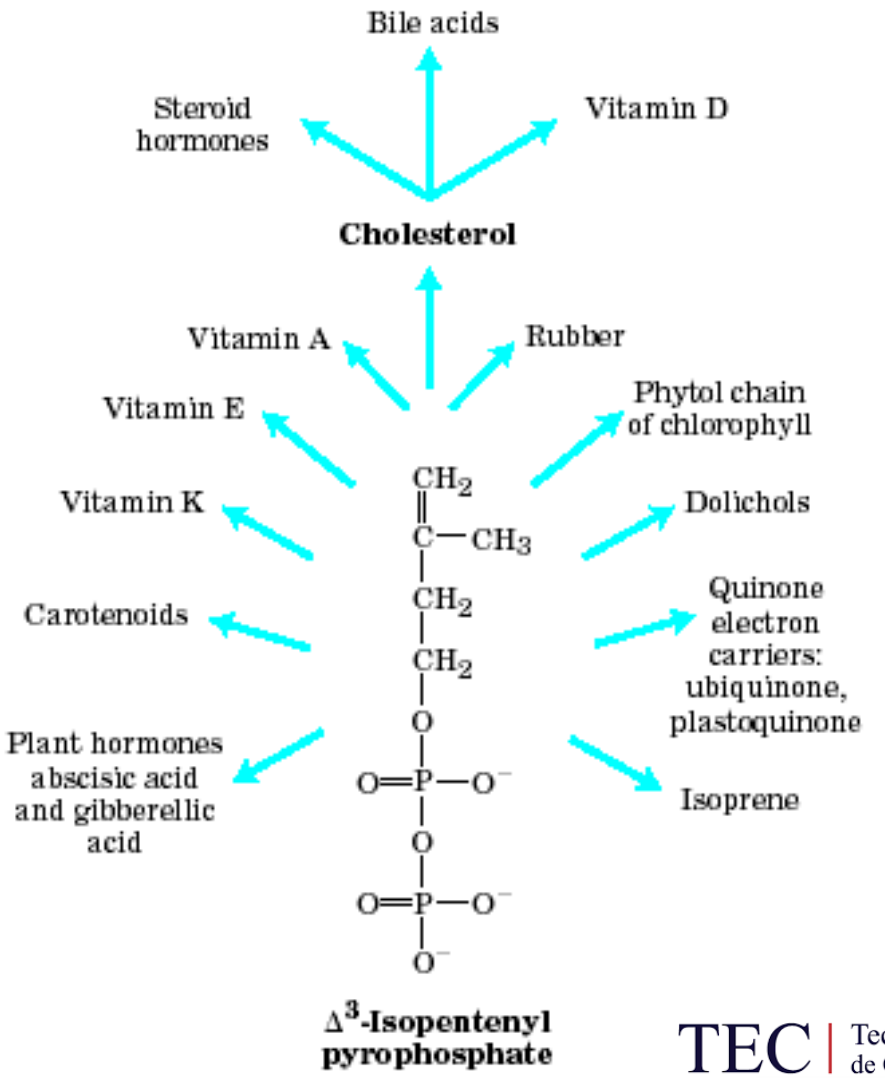
Abreviatura y nombre ω

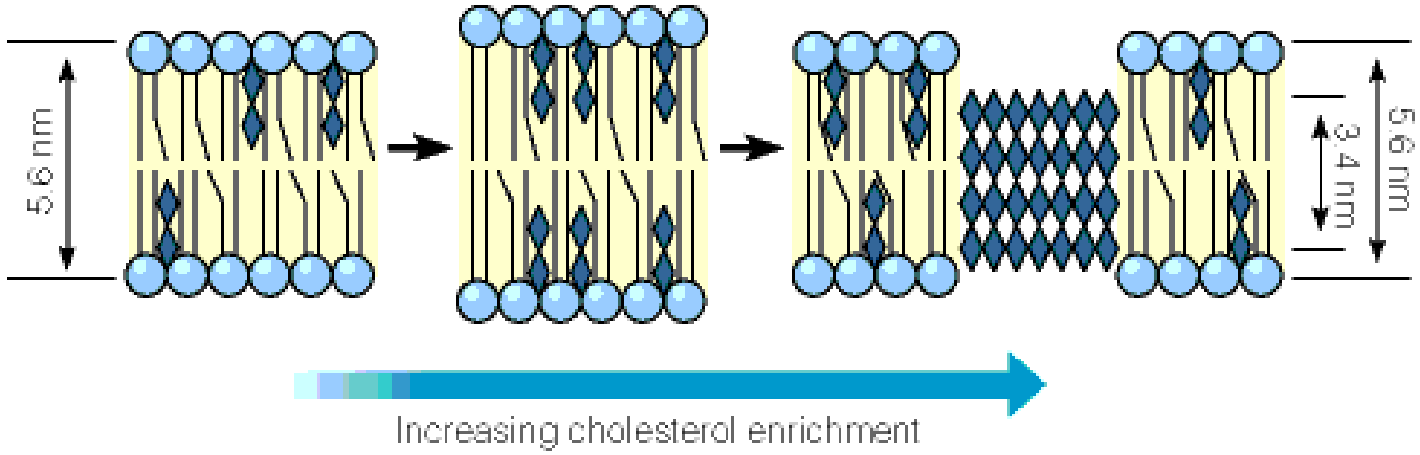


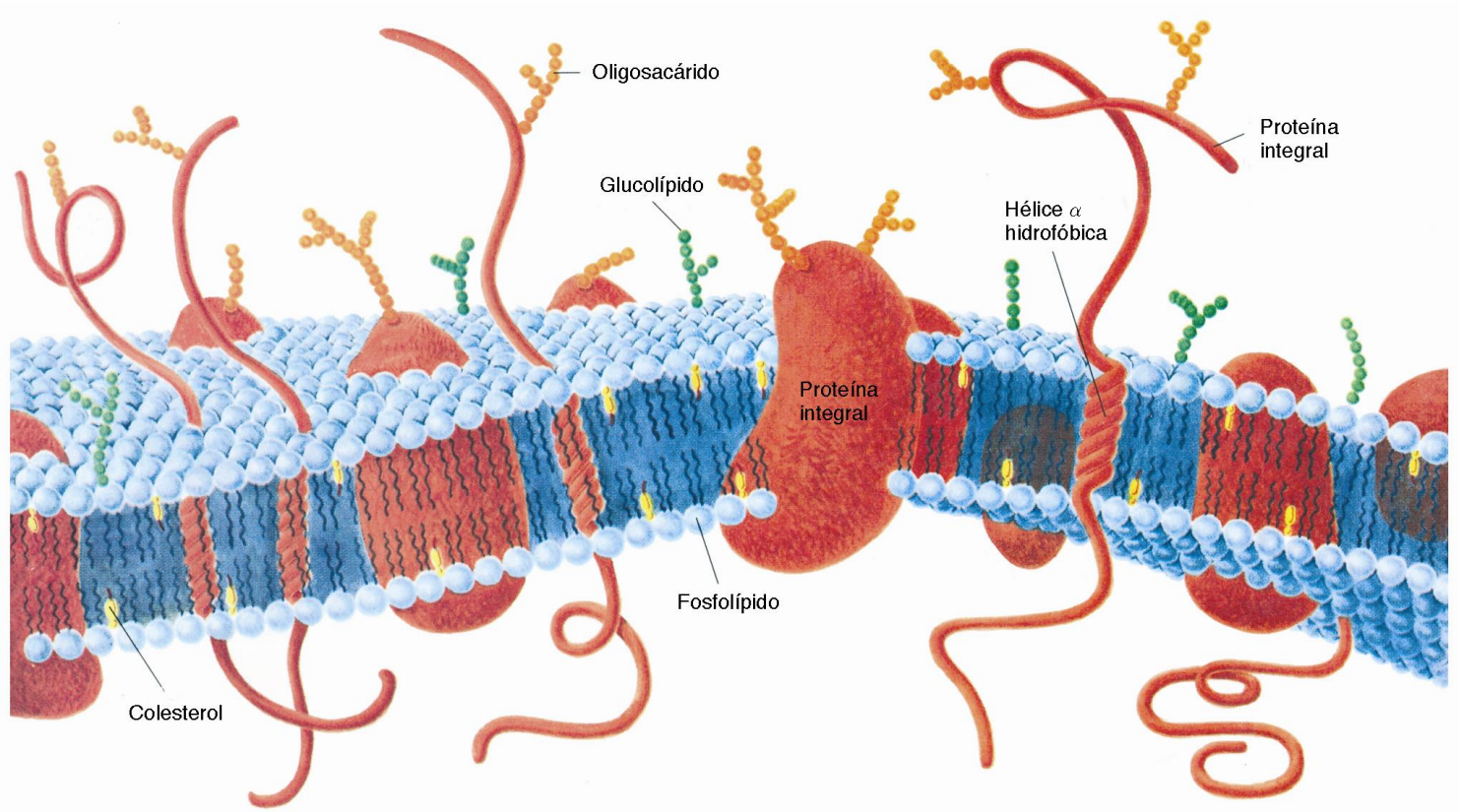
- 18:1 (Δ^9)
  - ω – 9
- Ácido oleico

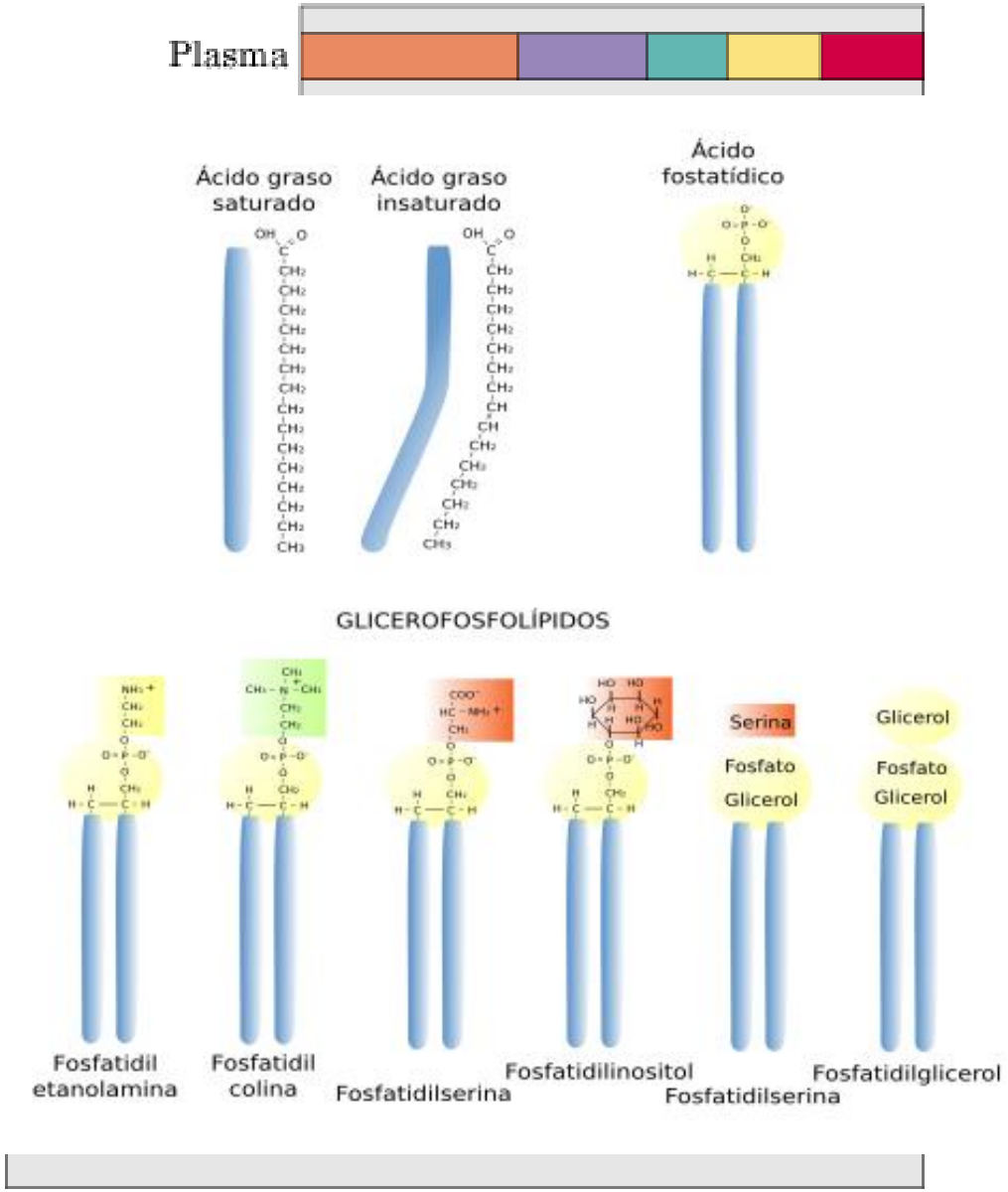
Lípidos precursores: colesterol






5.6 nm
3.4 nm
5.6 nm
Increasing cholesterol enrichment


Oligosacárido
Proteína integral
Glucolípido
Hélice α hidrofóbica
Proteína integral
Fosfolípido
Colesterol



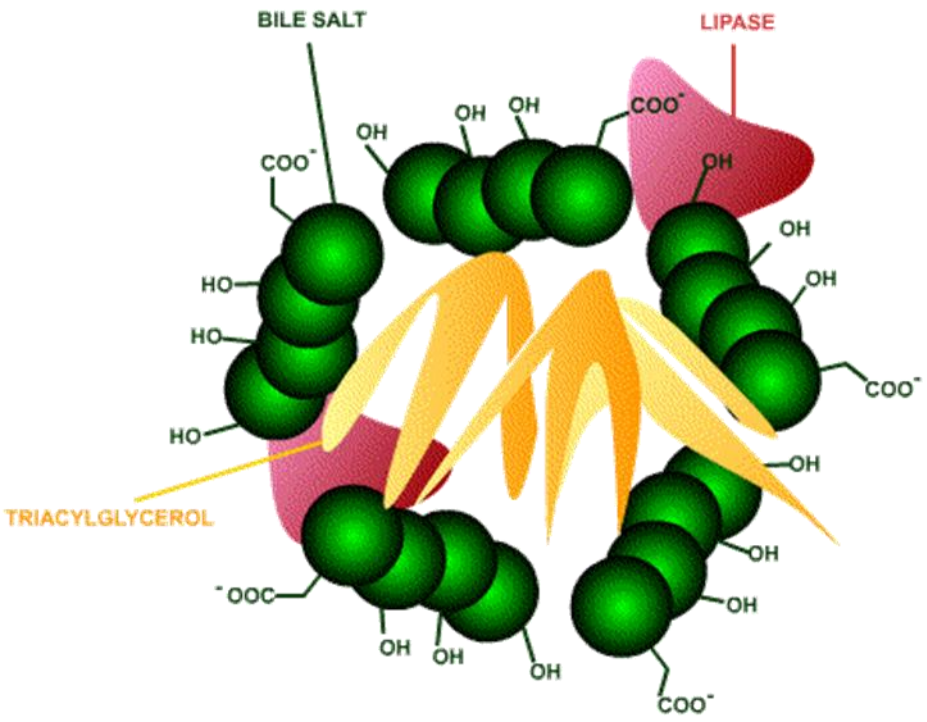
Membrane phospholipid	Percent of total membrane phospholipid	Distribution in membrane (Inner monolayer 100 – 0 – Outer monolayer 100)
Phosphatidylethanolamine	30	
Phosphatidylcholine	27	
Sphingomyelin	23	
Phosphatidylserine	15	
Phosphatidylinositol	5	
Phosphatidylinositol 4-phosphate		
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate		
Phosphatidic acid		

Distribución asimétrica de fosfolípidos entre las monocapas interna y externa de la membrana plasmática del eritrocito

Emulsificación de las grasas

- Para digerir los ácidos grasos de cadena larga deben emulsificarse y formar micelas

- ***Para las grasas de la dieta*** ocurre en el intestino delgado por acción de la bilis (ácidos biliares conjugados, fosfatidil colina y colesterol)

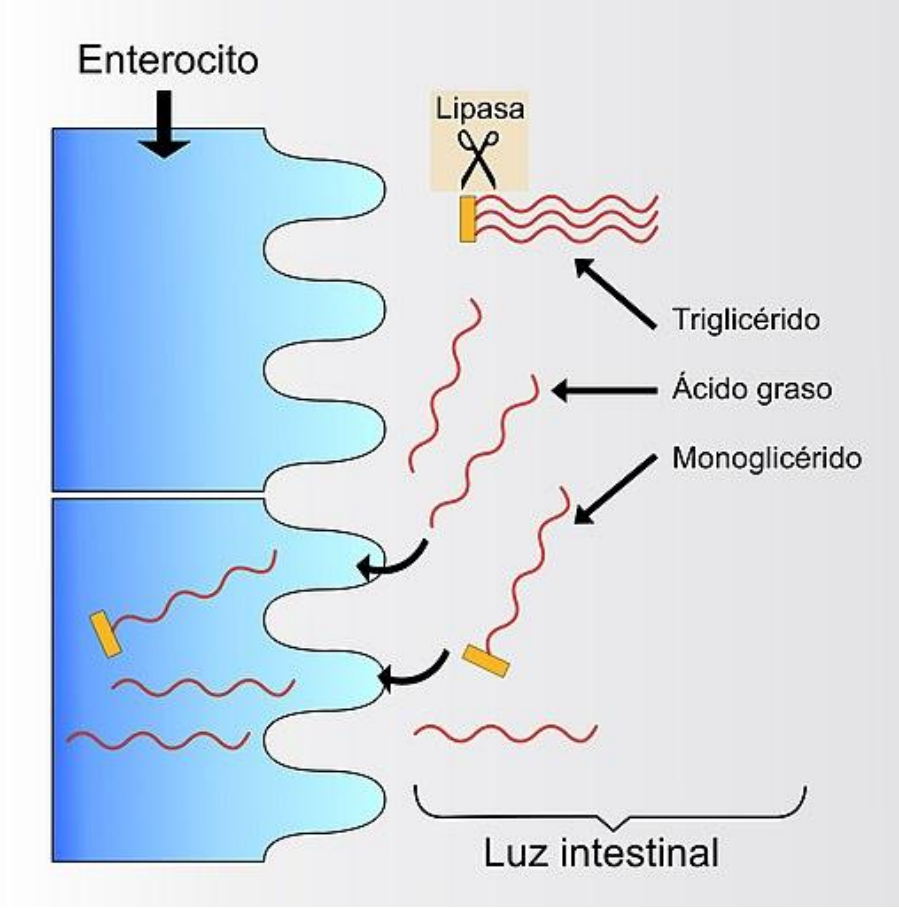


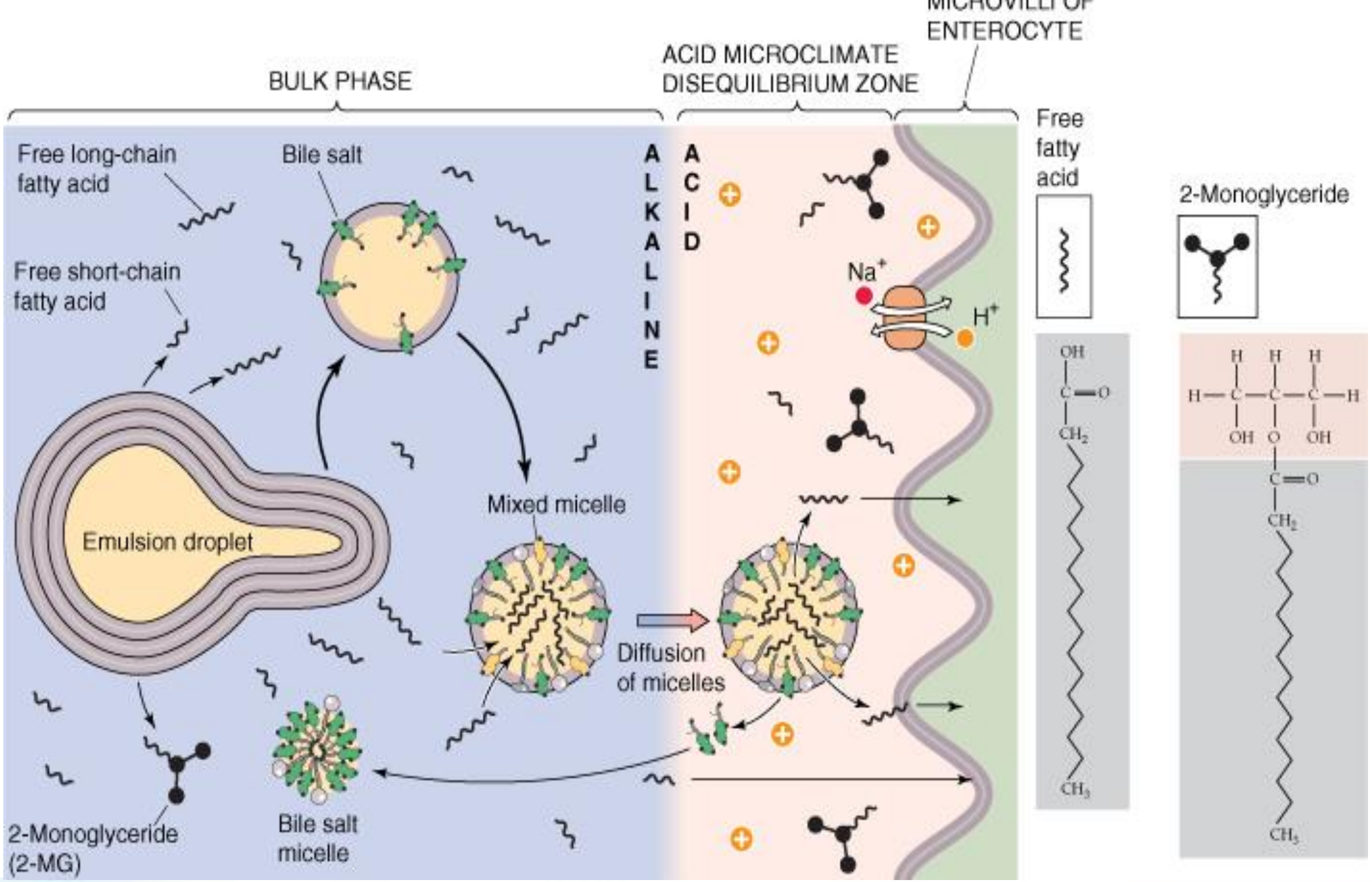
Lipasas

- Lingual o salival

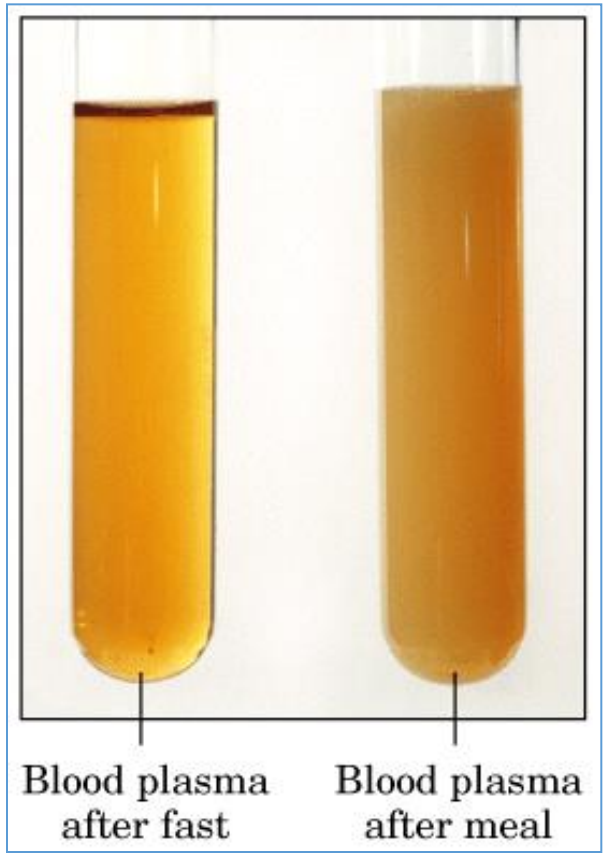
- Gástrica
  - pH óptimo: 4, resistente a la pepsina
  - Se inactiva por proteasas pancreáticas y sales biliares
  - Produce ácidos grasos y diglicéridos
  - Hasta un 15% de la digestión de lípidos

- Pancreática
  - Lipasa alcalina
  - Dependiente de colipasa




MICROVILLI OF ENTEROCYTE
ACID MICROCLIMATE DISEQUILIBRIUM ZONE
BULK PHASE
Free long-chain fatty acid
Bile salt
Free short-chain fatty acid
ALKALINE
ACID
Na+
H+
Free fatty acid
2-Monoglyceride
Mixed micelle
Emulsion droplet
Diffusion of micelles
2-Monoglyceride (2-MG)
Bile salt micelle

¿Cómo viajan los lípidos en la sangre?



- Ácidos grasos libres: son transportados unidos a la albúmina.
- Los triglicéridos y el colesterol son transportados en las lipoproteínas.

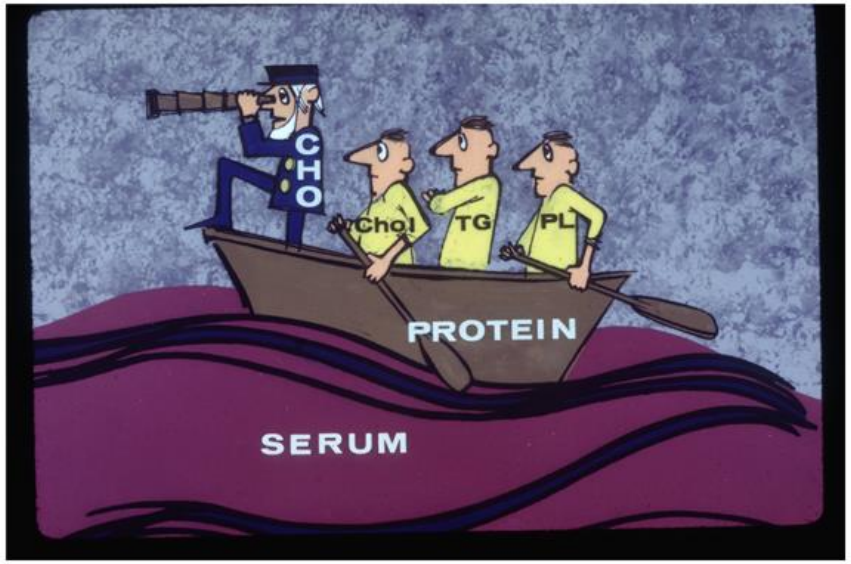
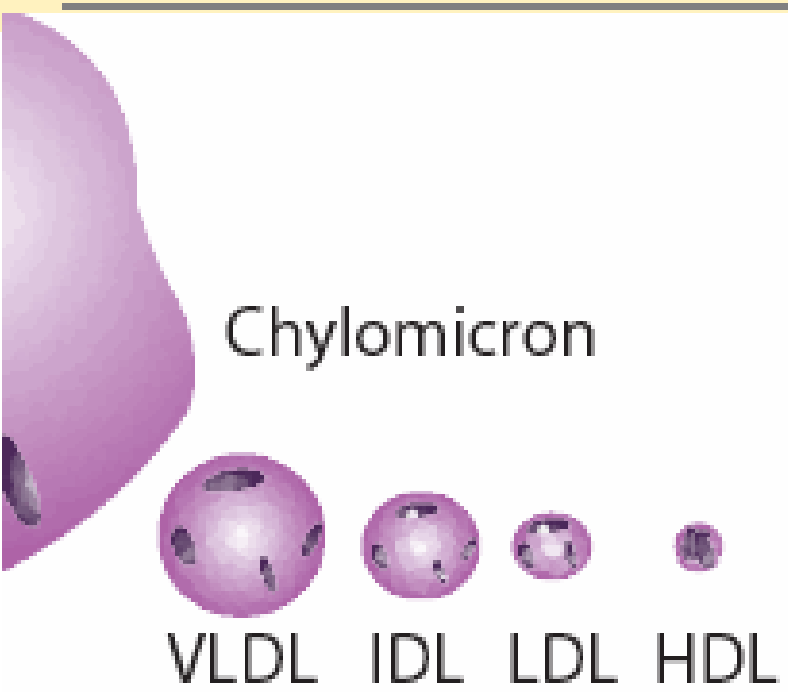
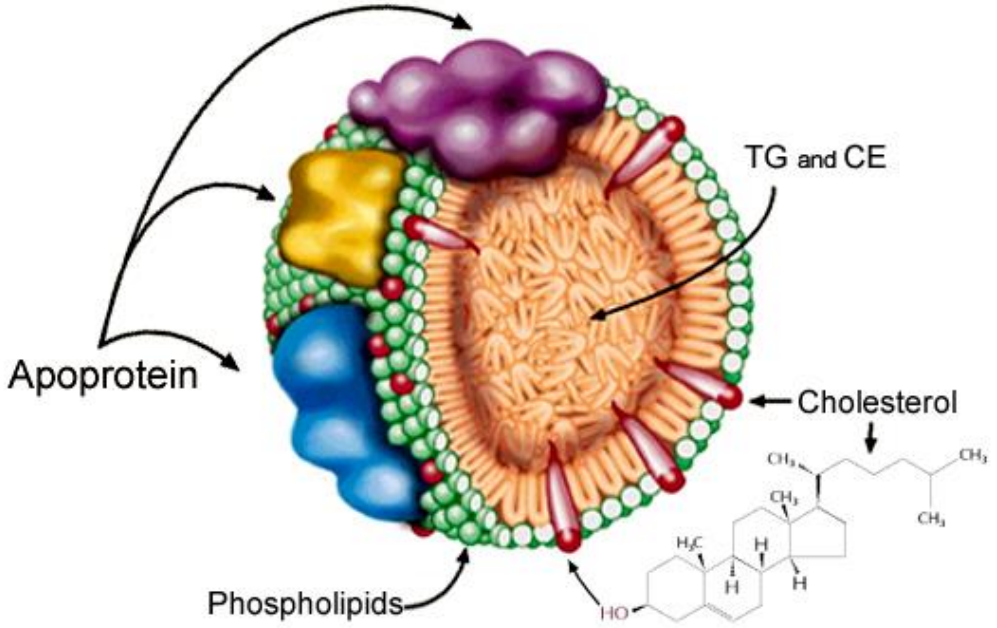
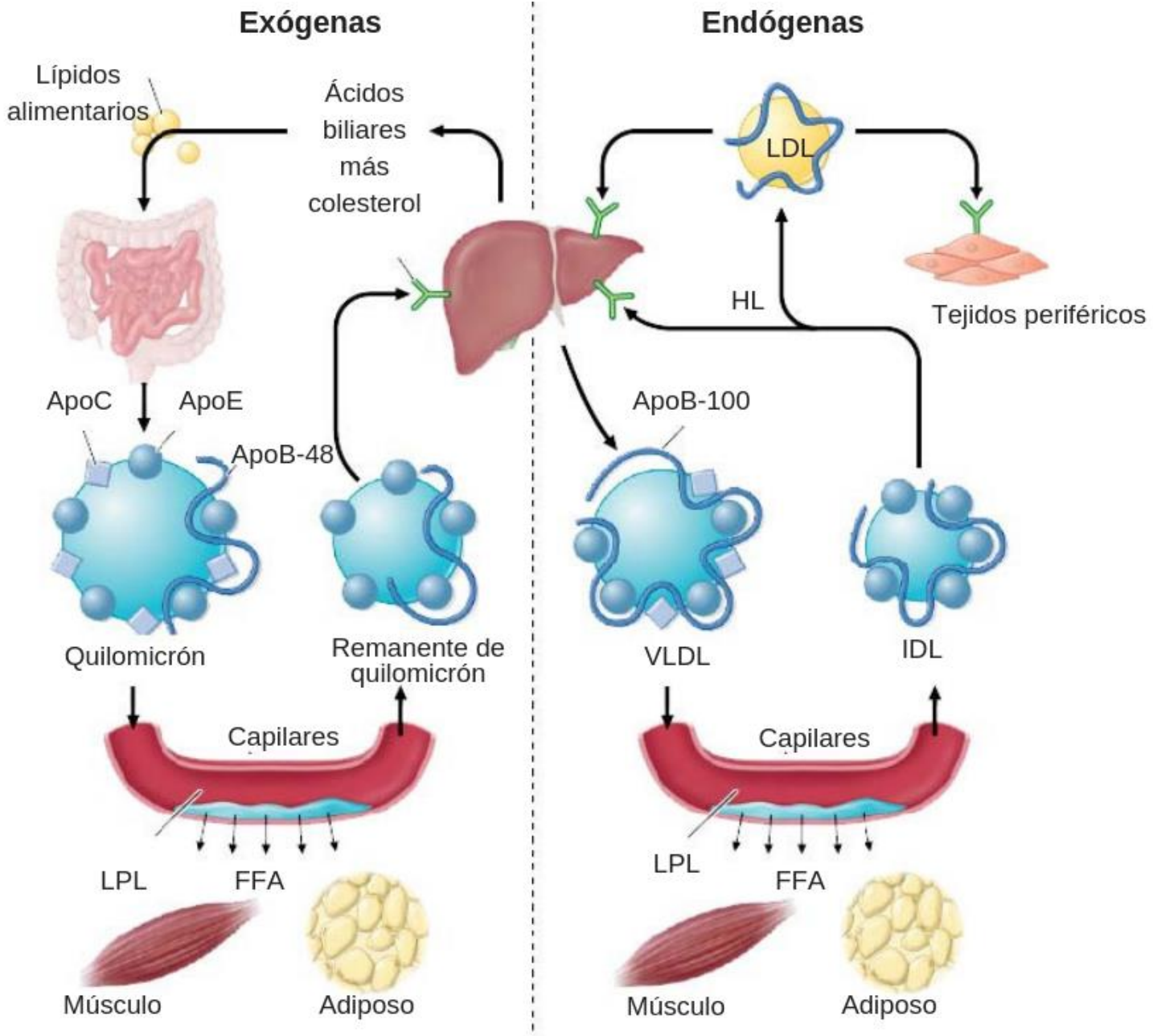


TABLE 21-2 Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

		Composition (wt %)				
Lipoprotein	*Density (g/mL)*	*Protein*	*Phospholipids*	*Free cholesterol*	*Cholesteryl esters*	*Triacylglycerols*
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95–1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006–1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063–1.210	55	24	2	15	4





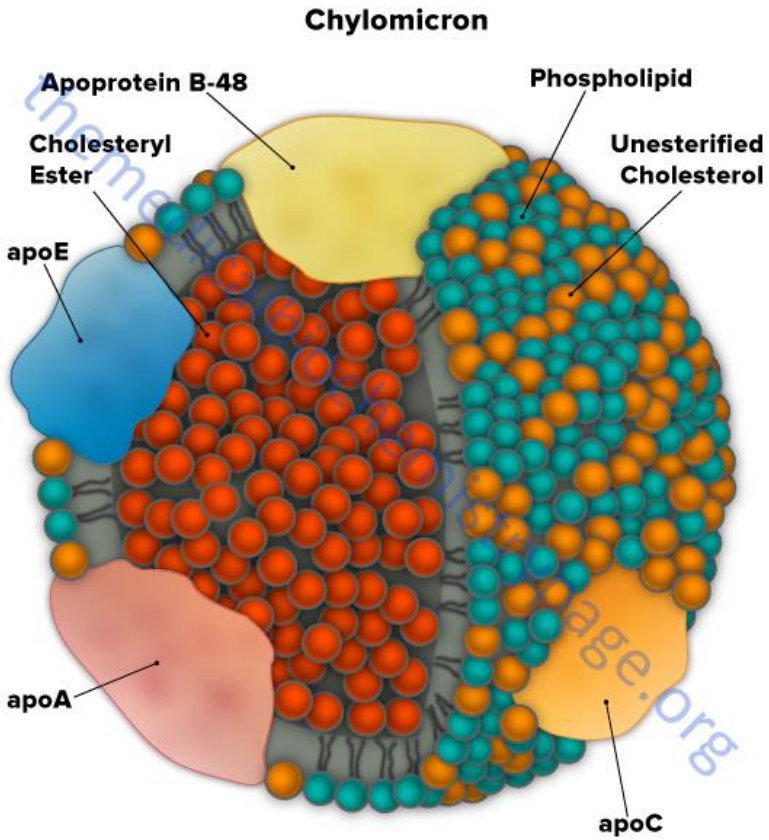


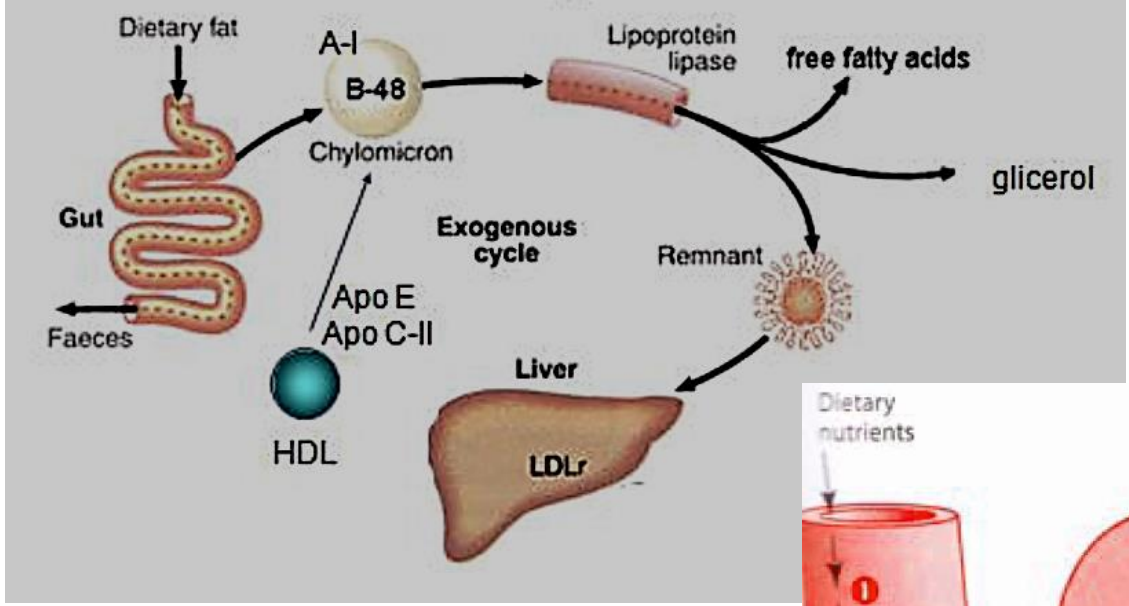
LDLR: receptor lipoproteína de baja densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad, FFA: ácidos grasos libres, LPL: lipoproteína lipasa, HL: lipasa hepática, IDL: lipoproteína de densidad intermedia; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

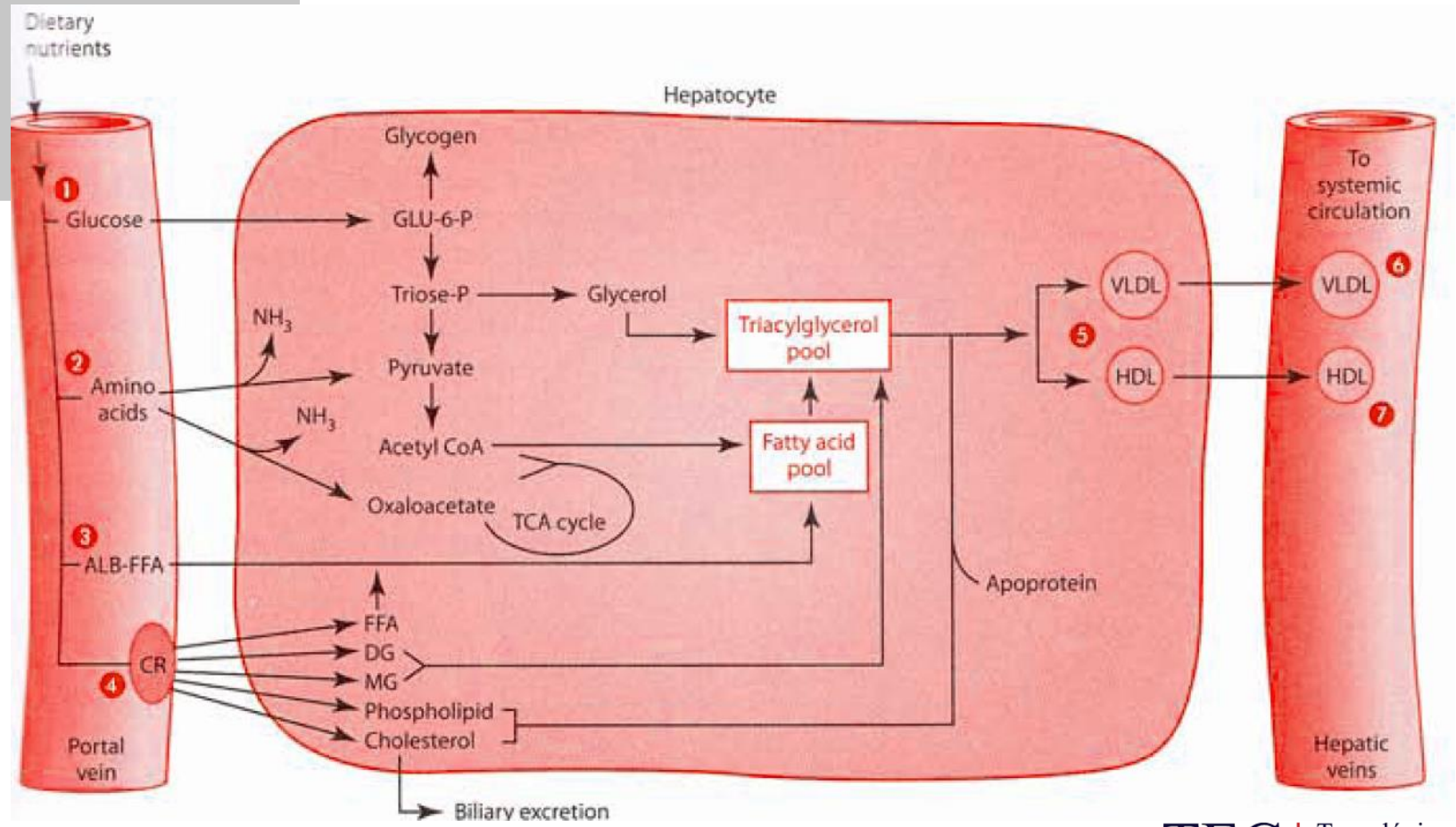
Quilomicrones

- Se sintetizan en el intestino.
- Tienen una vida media de 5 a 10 minutos.
- Transportan los lípidos de la dieta:
  - Triglicéridos, Colesterol, Vitaminas liposolubles.

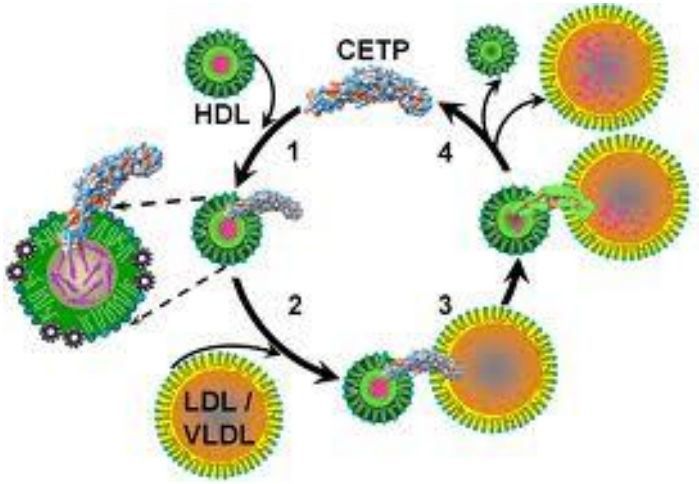
- Quilomicrones nacientes:
  - ApoB-48 y Apo A-I y Apo A-II
- Quilomicrones maduros
  - Reciben ApoE y ApoC-II de las HDL



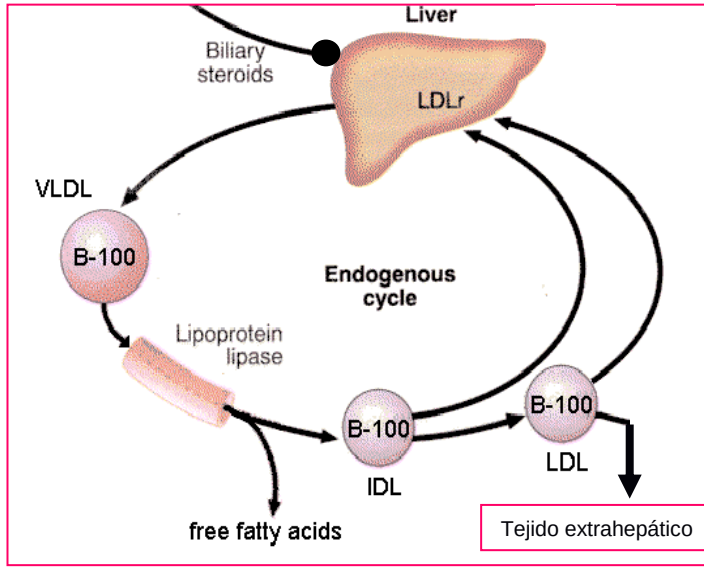

Dietary fat
A-I
B-48
Chylomicron
Lipoprotein lipase
free fatty acids
glicerol
Gut
Faeces
Exogenous cycle
Remnant
Apo E
Apo C-II
HDL
Liver
LDLr


Dietary nutrients
Hepatocyte
Glycogen
Glucose
GLU-6-P
Triose-P
Glycerol
Triacylglycerol pool
VLDL
HDL
To systemic circulation
Amino acids
NH3
Pyruvate
Acetyl CoA
Fatty acid pool
Oxaloacetate
TCA cycle
ALB-FFA
Apoprotein
FFA
DG
MG
CR
Phospholipid
Cholesterol
Portal vein
Hepatic veins
Biliary excretion

VLDL

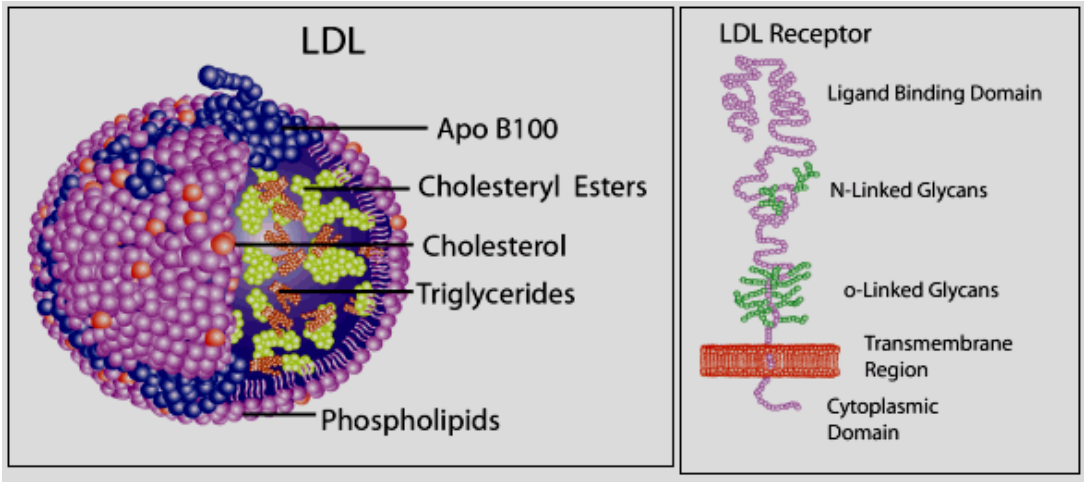


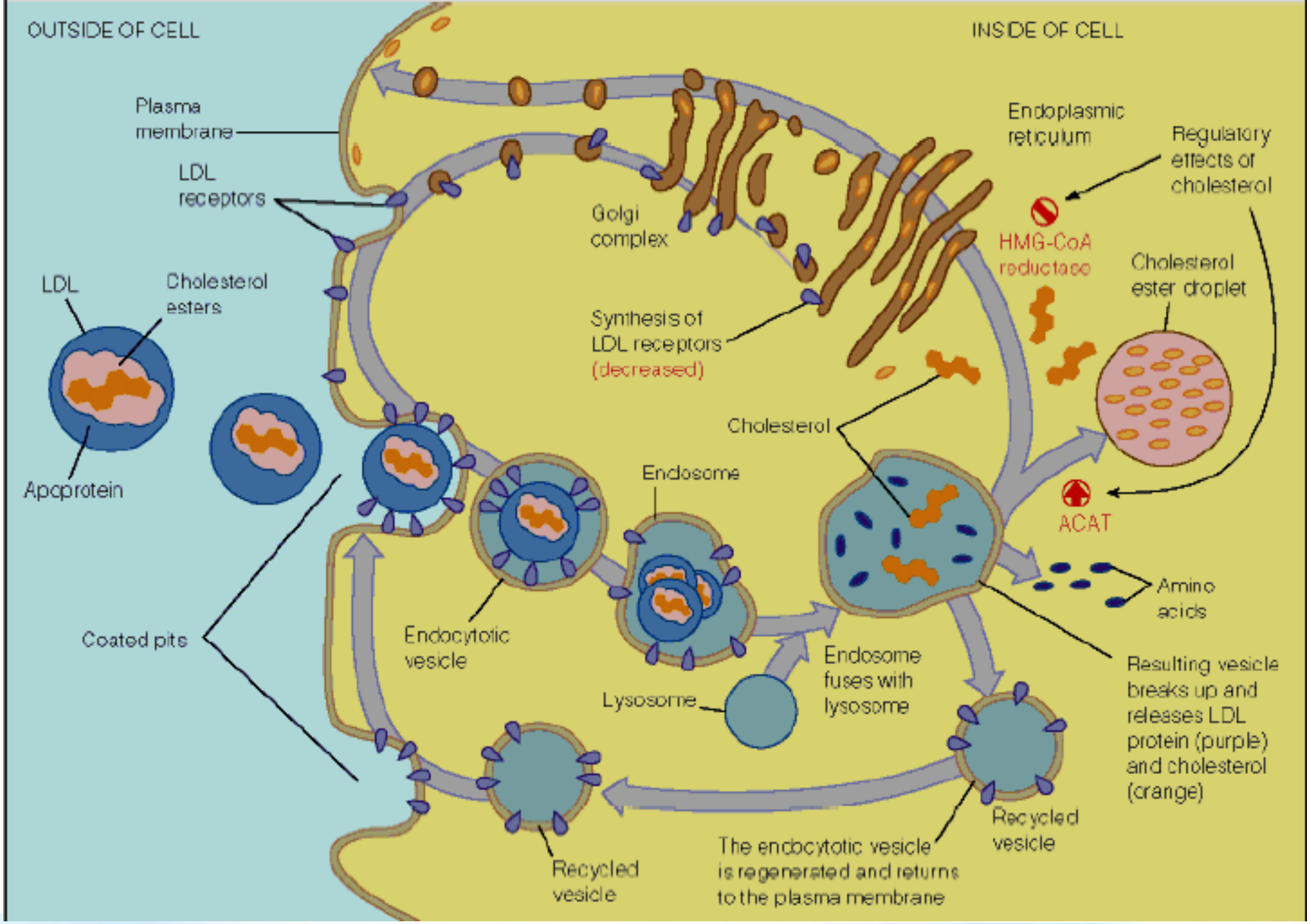
- Se originan en el hígado.
- Transportan los lípidos sintetizados en el hígado.
- Contienen Apo B100, Apo C y Apo E.
- Reciben más partículas de Apo C y Apo E de las HDL.
- Pueden convertirse a IDL y LDL y ser endocitadas.



LDL

- Tiene una vida media de 3 días.
- Es captada por el hígado y por tejidos extrahepáticos (endocitosis mediada por receptor).
- Las células endoteliales y los macrófagos poseen receptores *scavengers* → LDL modificadas (LPA)



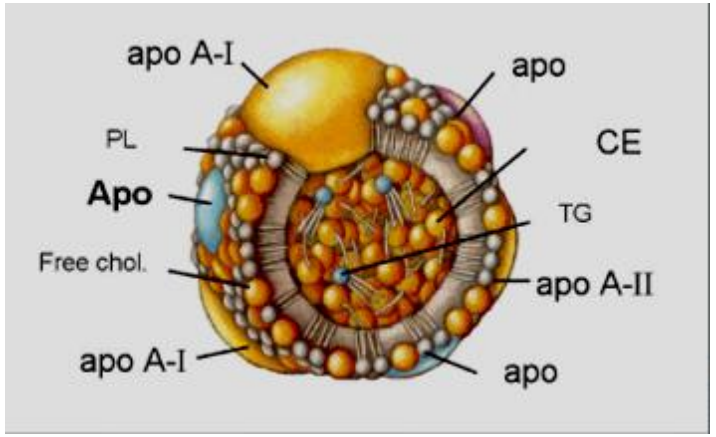


HMGCR:
HMG-CoA reductasa, regula la producción de colesterol

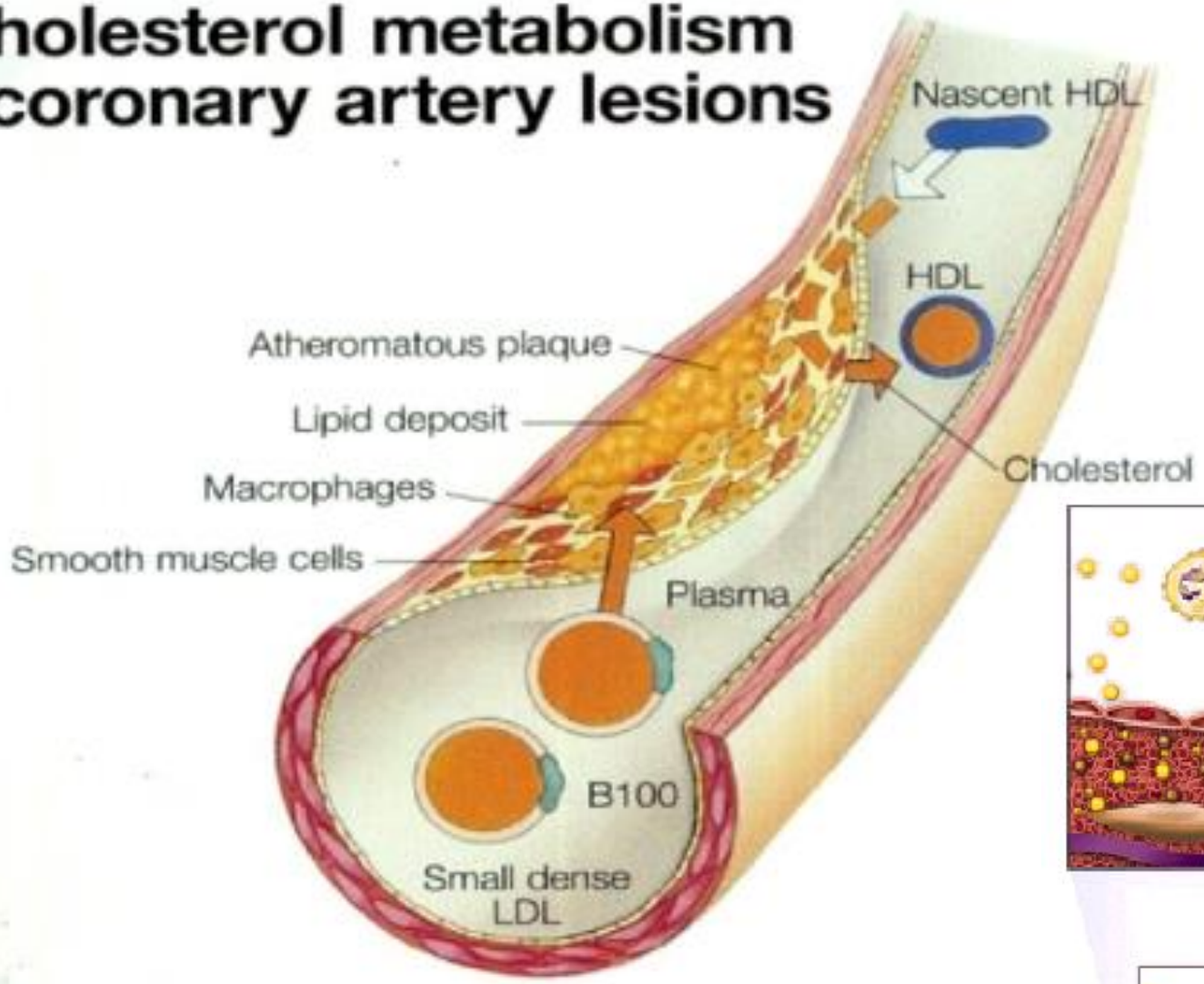
ACAT:
Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase, cataliza la esterificación del colesterol

HDL

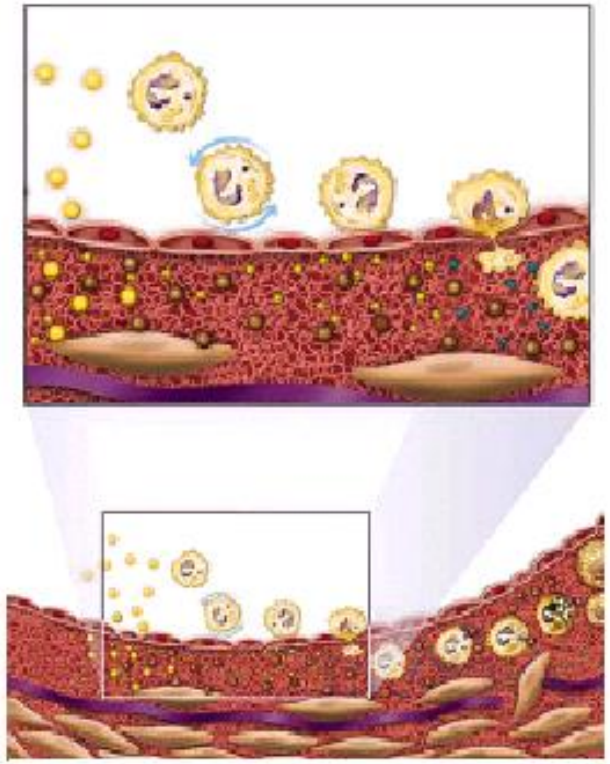
- Sintetizadas en el hígado y en el intestino en forma de discos cóncavos.
- Contiene Apo A-I, Apo A-II, ApoE y ApoC.
- Recibe colesterol libre de células periféricas y de otras lipoproteínas.
- Su metabolismo depende de dos enzimas:
  - LCAT (Lecitin colesterol acil transferasa)
  - CETP (Proteína de transferencia de ésteres de colesterol).



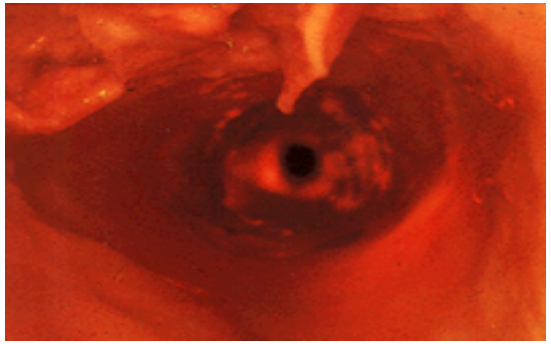
Cholesterol metabolism in coronary artery lesions

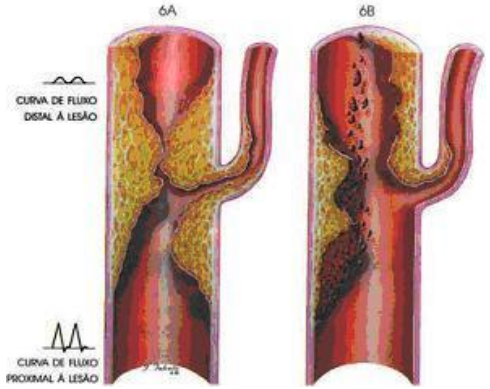


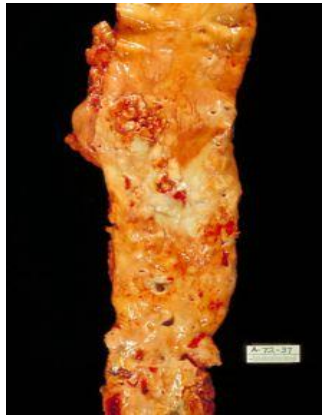
ApoA
ApoB100

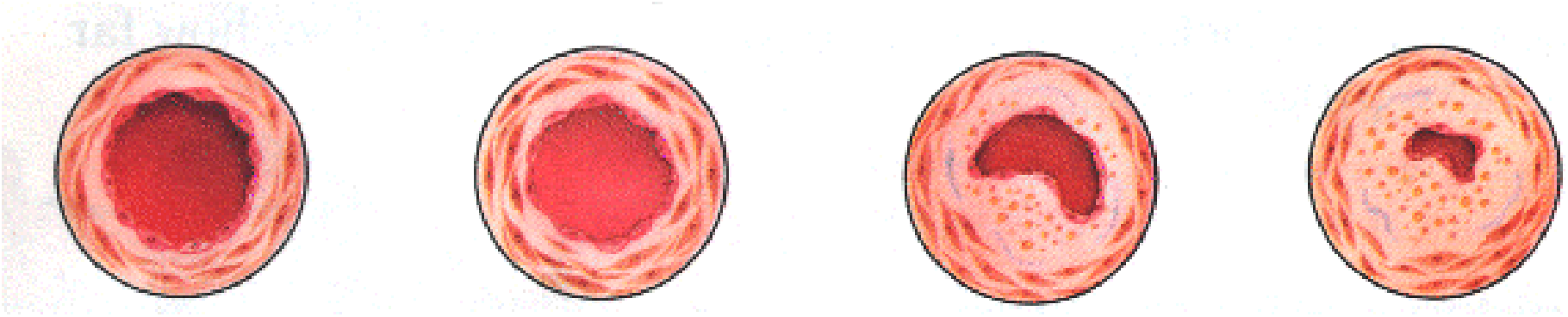


Perfil lipídico y enfermedad vascular

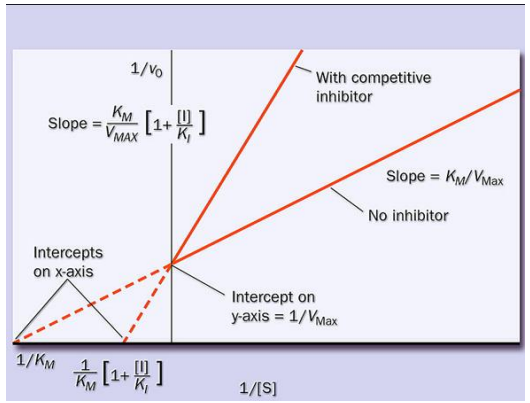


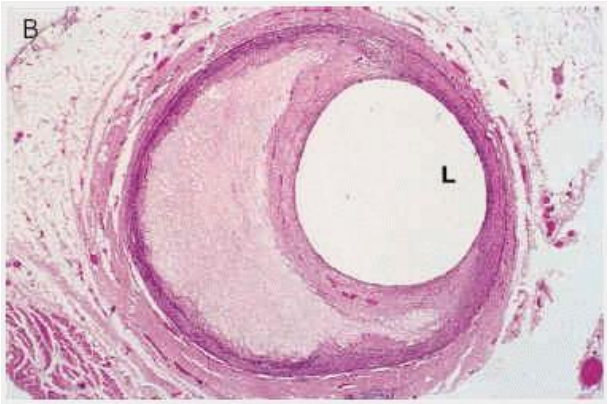


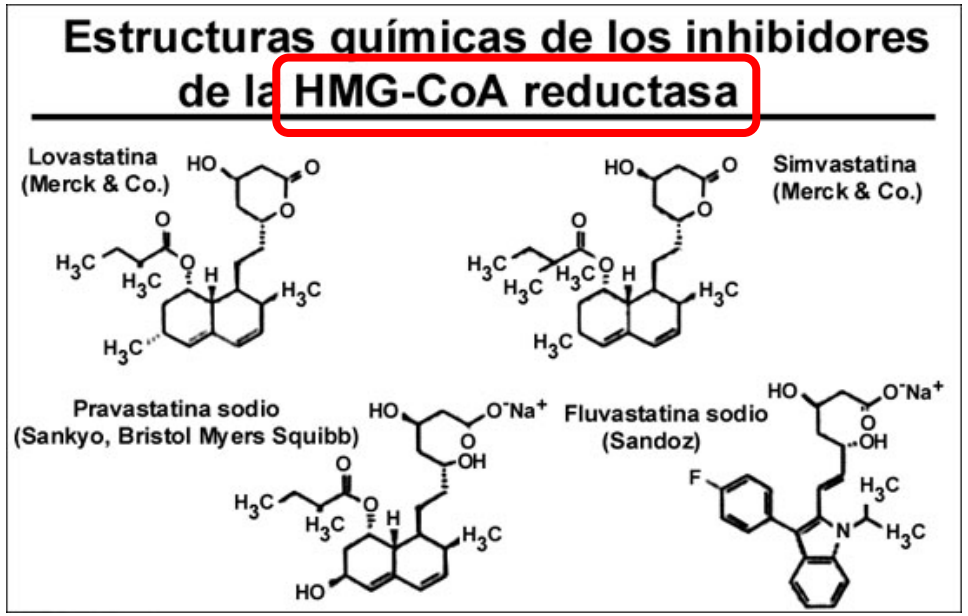




Estatinas







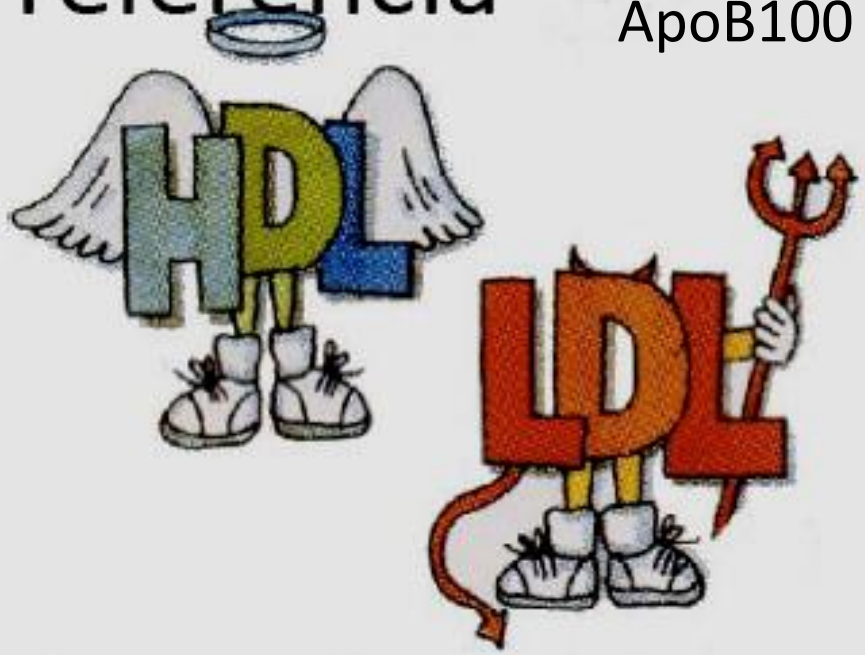
TEC | Tecnológico de Costa Rica

Valores de referencia

ApoA
ApoB100

- HDL Colesterol (mg/dL)
  - Hombre > 55 mg/dl
  - Mujer > 65 mg/dl

- LDL Colesterol (mg/dl)
  - <100 Optimo
  - 100-129 Sobre el óptimo
  - 130-159 Límite alto
  - 160-189 Alto
  - >190 Muy alto



•Triglicéridos:
<150 Óptimo.

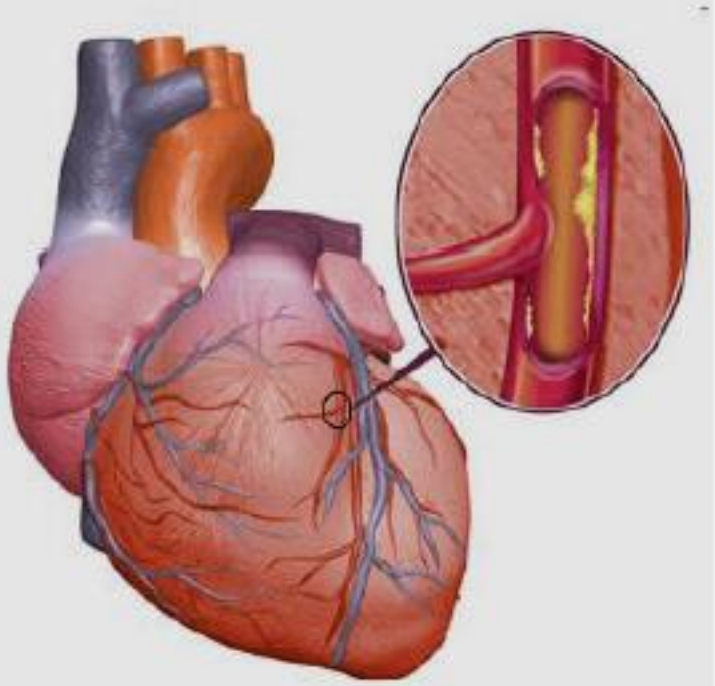
Valores de referencia

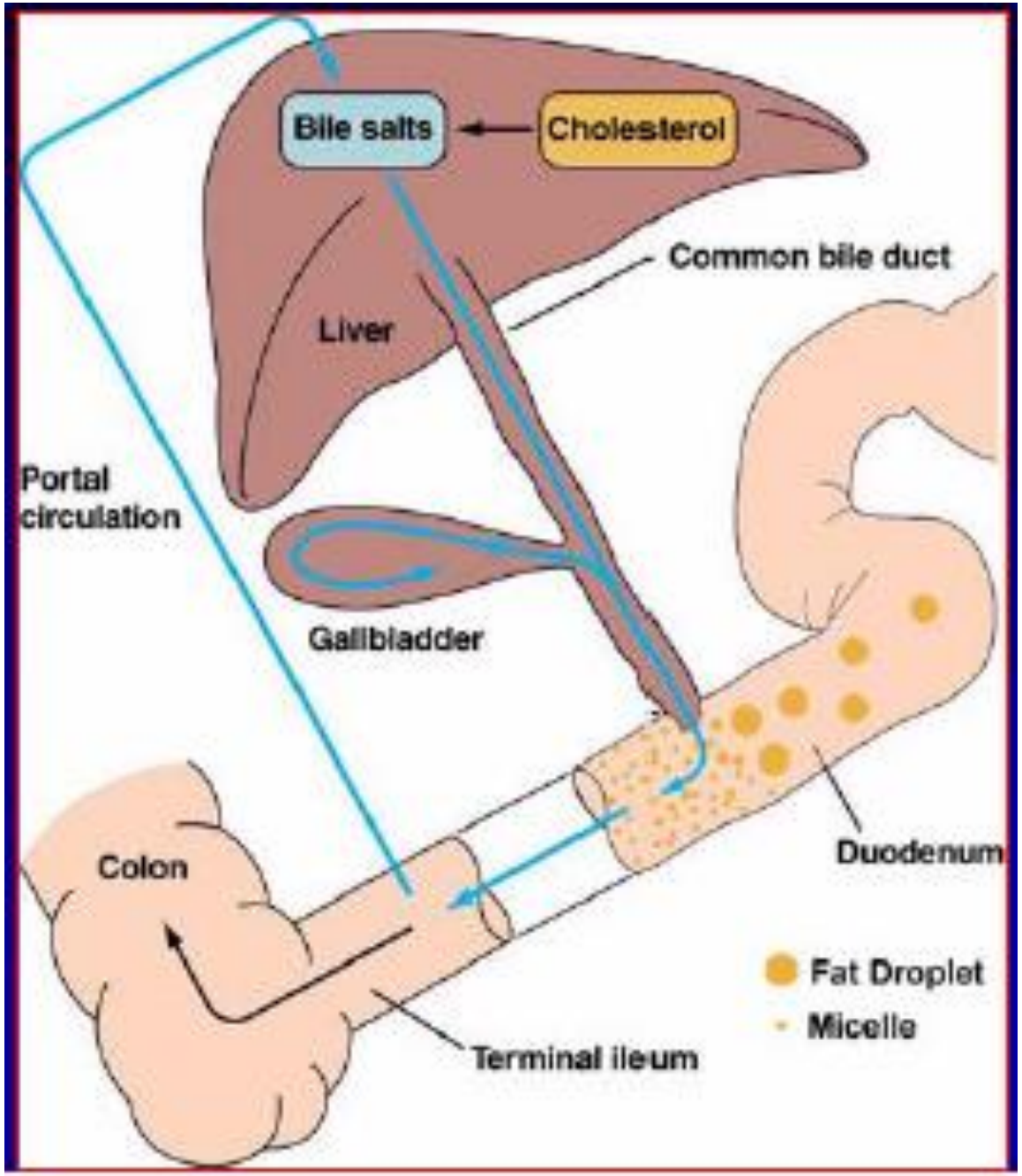
- Colesterol Total (mg/dl)
  - <200 Deseable
  - 200-239 Moderado
  - >240 Alto

Índice de Castelli:

Col total/HDL

<3,5




Bile salts
Cholesterol
Common bile duct
Liver
Portal circulation
Gallbladder
Colon
Duodenum
Fat Droplet
Micelle
Terminal ileum

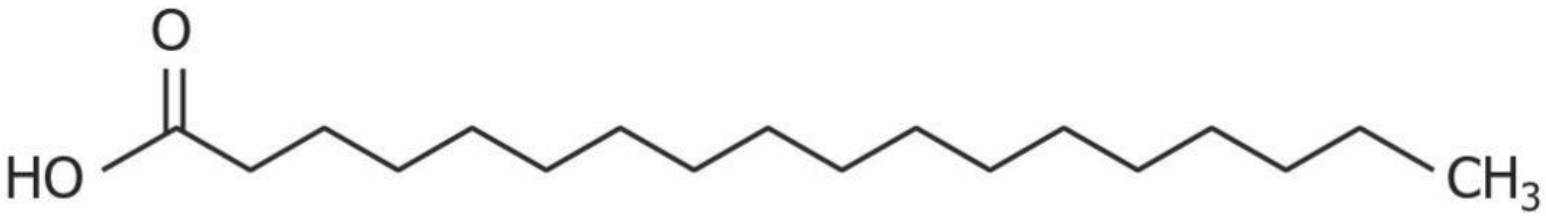
Anabolismo lipídico

II Semestre, 2025

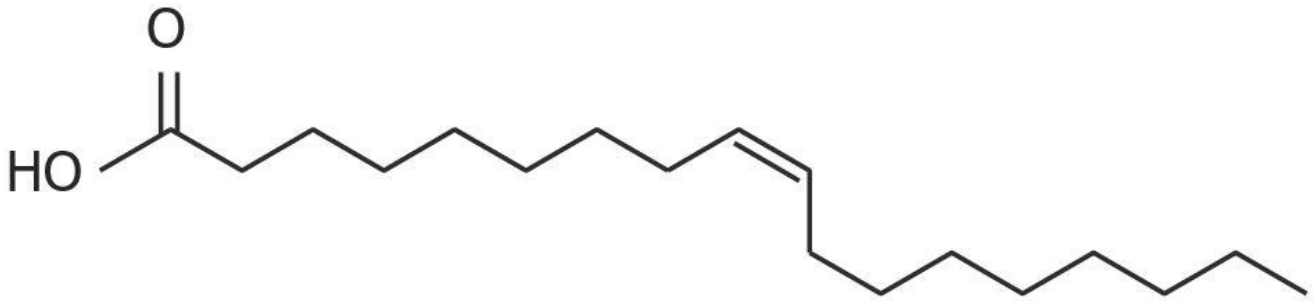
Dra. Carolina Centeno-Cerdas

TEC | Tecnológico de Costa Rica

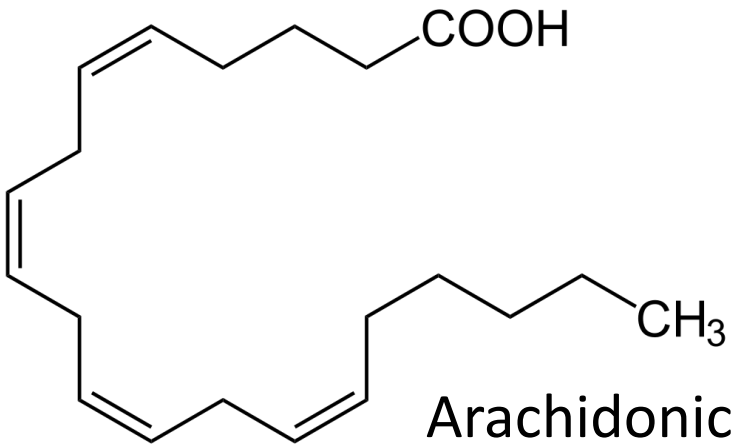
Estructura de los ácidos grasos



Stearic acid

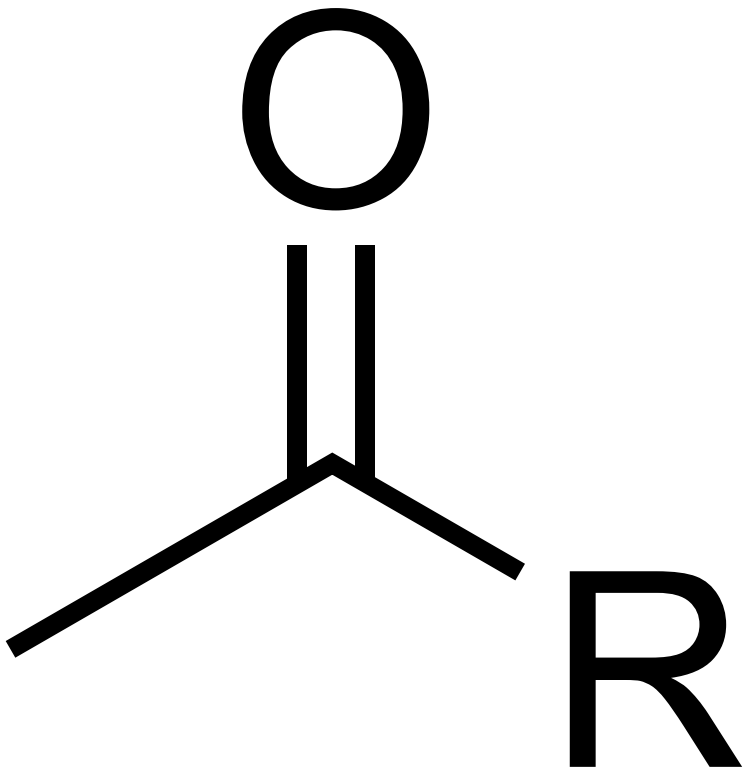


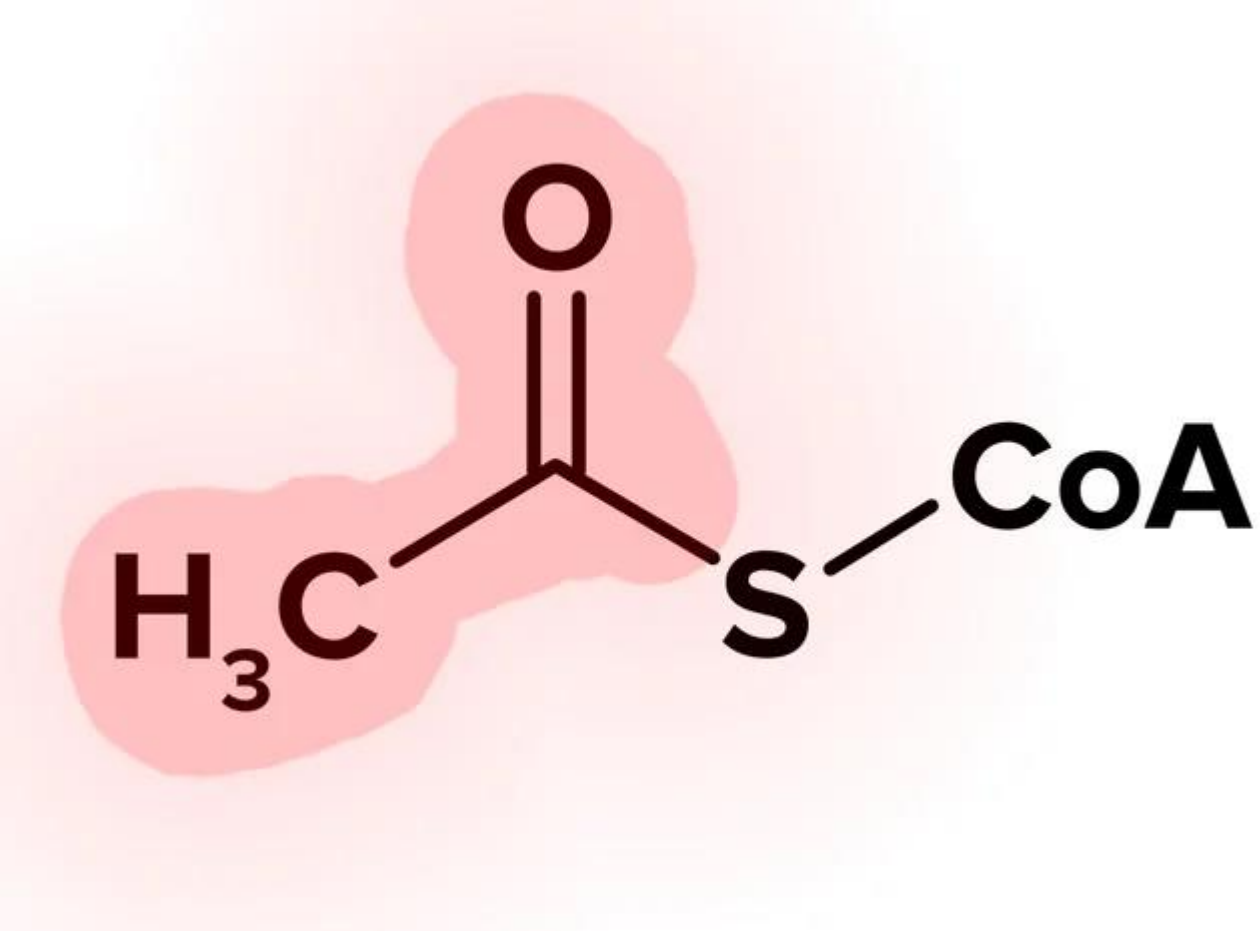
Oleic acid



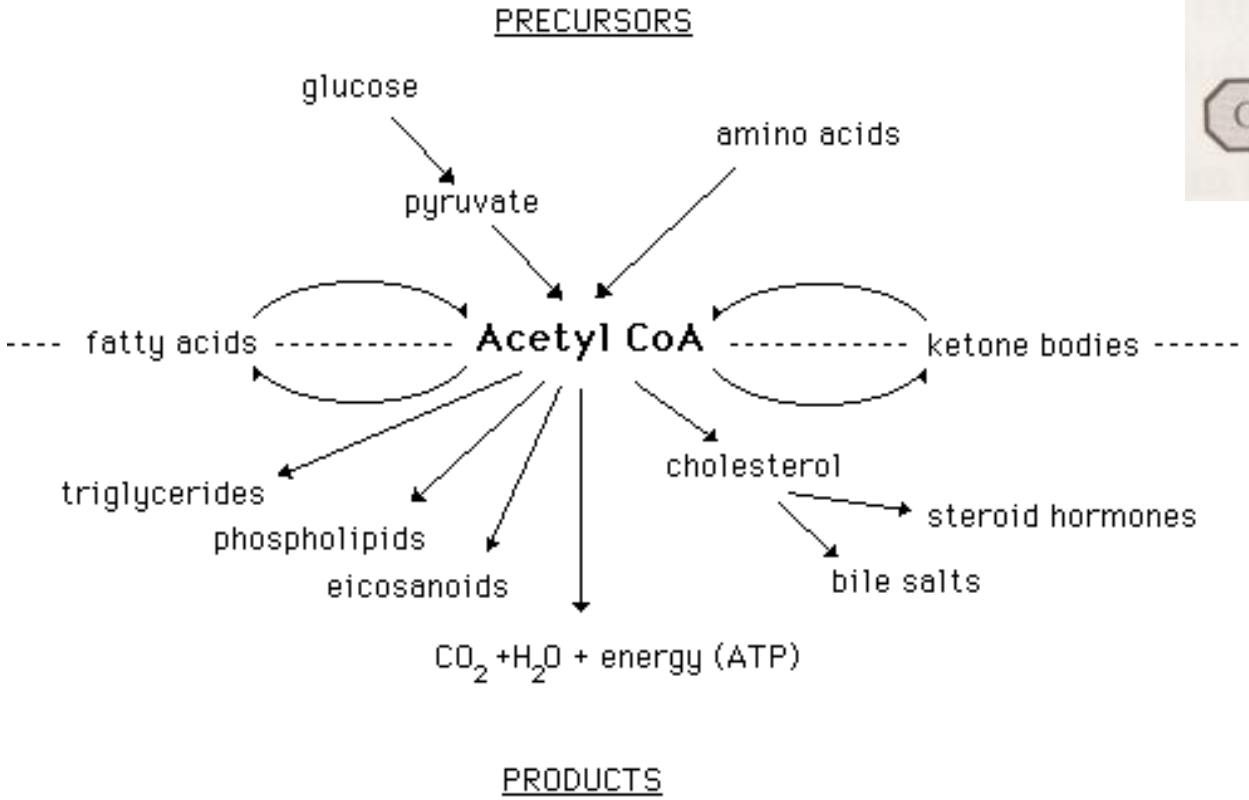
Arachidonic acid

Estructura del Acetil-CoA





Carbohidratos
Grasas
Proteínas
GLUCOSA
TRIGLICÉRIDOS
AMINOÁCIDOS
Lipólisis
(Cetogénicos)
Glucólisis
Ácidos grasos
Oxidación
Piruvato
β-oxidación
Descarboxilación oxidativa
ACETIL-CoA
Cetogénesis
Síntesis de ácidos grasos
Oxidación en ciclo de Krebs
Síntesis de esteroides


PRECURSORS
glucose
amino acids
pyruvate
fatty acids
Acetyl CoA
ketone bodies
triglycerides
phospholipids
eicosanoids
cholesterol
steroid hormones
bile salts
$CO_2 + H_2O$ + energy (ATP)
PRODUCTS

Metabolismo de lípidos

- Síntesis de lípidos
  - En hígado, tejido adiposo, glándulas (mamarias → lactancia), testículos, riñón
    - Ácidos grasos (lipogénesis)
    - Triglicéridos
    - Glicerofosfolípidos
    - Colesterol
- Degradación de lípidos

Condiciones para la lipogénesis

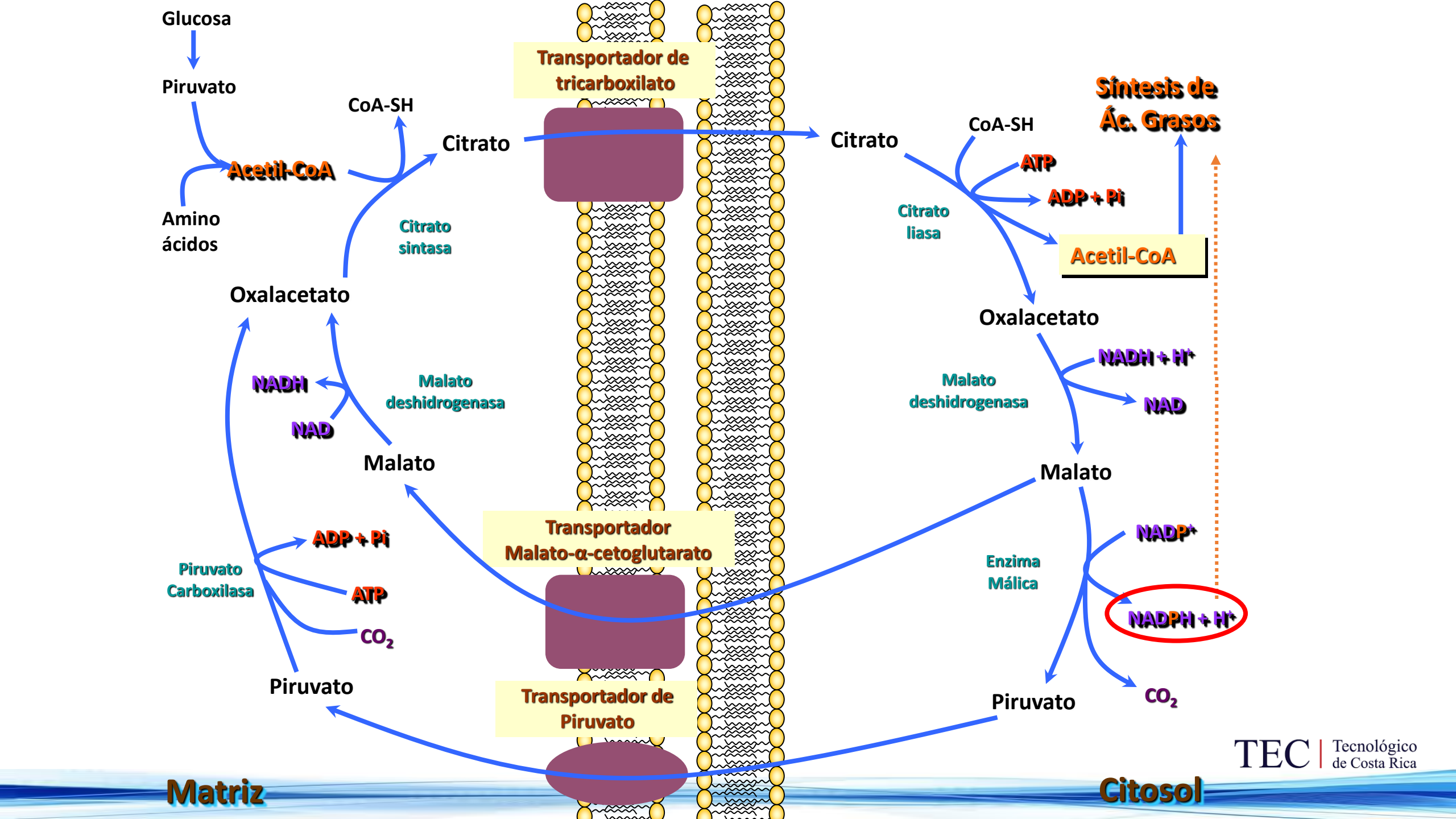
- Balance energético positivo
- Disponibilidad de NADPH +H
- Transporte hacia y desde la mitocondria

Síntesis *de novo* de los ácidos grasos

- Producción **citosólica** de acetil-coA

- Carboxilación de acetil-coA para formar malonil-coA
  - La regulación a corto y largo plazo de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) se da por vías alostérica, modificación covalente y génica
    - Regulada por citrato y ATP (↑), acil-CoA graso y AMP (↓)
    - La insulina la activa por desfosforilación y estimulación de su síntesis; el glucagón y la adrenalina la inhiben por fosforilación
  - Requiere HCO3-, ATP y biotina

- Síntesis de ácidos grasos (por el complejo ácido-graso sintasa)
  - Siete actividades enzimáticas diferentes



TEC | Tecnológico de Costa Rica

En el citoplasma…

- Enzima Acetil-coA carboxilasa:

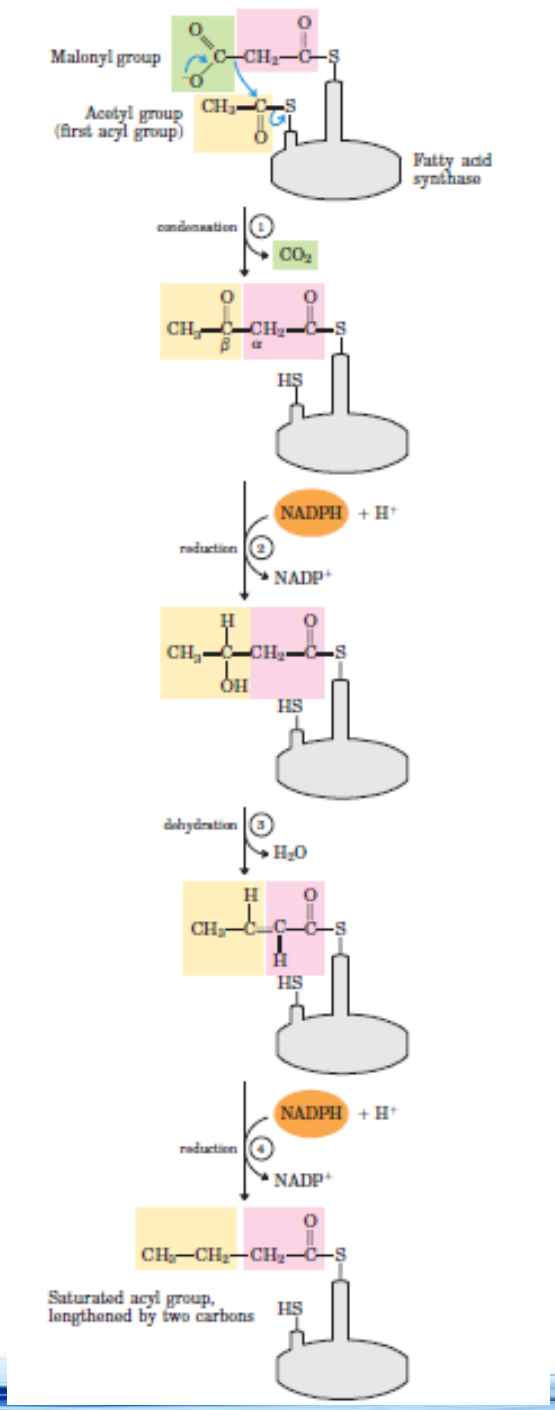
  Acetil-coA + HCO_3^- + ATP → Malonil-coA + ADP + Pi

- Complejo "Ácido graso sintasa" (FAS):

  Dos subunidades poseen grupos tiol (SH)

  - Cetoacil-ETA-sintasa o enzima condensadora (EC)
    - "Brazo corto"

  - Enzima condensadora de grupos acilo (ETA)
    - "Brazo largo"



1. Condensación
   - Formación de acetoacetil (4C)

2. Primera reducción
   - Reducción a hidroxibutiril-ETA

3. Deshidratación
   - Genera un doble enlace en “butenoil”

4. Segunda reducción
   - Cadena saturada de ácido graso de 4C

Acetil-coA + 7 Malonil-coA + 14 (NADPH+H) → Ácido palmítico + 7 CO_2 + 14 NADP + 7 H_2O

Menos 1 molécula de H_2O para separar de la AGS

Para ácidos grasos más largos: Ácido Graso Elongasa en el R.E.

Ácidos grasos poliinsaturados

- Introducción de insaturaciones en el R.E.
- Requiere NADPH

- Ácidos grasos esenciales:

  - Linoleico 18:2 ($\Delta^{9,\ 12}$)
  - Linolénico 18:3 ($\Delta^{9,\ 12,\ 15}$)
  - Araquidónico 18:4 ($\Delta^{5,8,11,14}$)

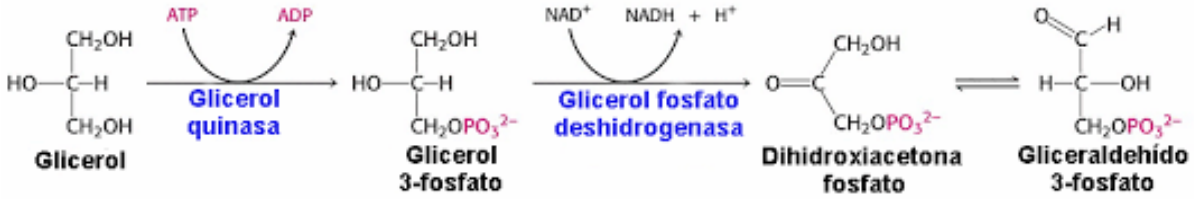
Common Name	Systematic Name	Abbreviation	Structure	Melting Point (°C)
Saturated Fatty Acids				
Capric	*n*-Decanoic	10:0	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31.6
Lauric	*n*-Dodecanoic	12:0	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44.2
Myristic	*n*-Tetradecanoic	14:0	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	53.9
Palmitic	*n*-Hexadecanoic	16:0	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63.1
Stearic	*n*-Octadecanoic	18:0	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	69.6
Arachidic	*n*-Eicosanoic	20:0	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	76.5
Behenic	*n*-Docosanoic	22:0	$CH_3(CH_2)_{20}COOH$	81.5
Lignoceric	*n*-Tetracosanoic	24:0	$CH_3(CH_2)_{22}COOH$	86.0
Cerotic	*n*-Hexacosanoic	26:0	$CH_3(CH_2)_{24}COOH$	88.5
Unsaturated Fatty Acids				
Palmitoleic	*cis*-9-Hexadecenoic	16:1cΔ9	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	0
Oleic	*cis*-9-Octadecenoic	18:1cΔ9	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	16
Linoleic	*cis,cis*-9,12-Octadecadienoic	18:2cΔ9,12	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	5
Linolenic	all-*cis*-9,12,15-Octadecatrienoic	18:3cΔ9,12,15	$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	−11
Arachidonic	all-*cis*-5,8,11,14-Eicosatetraenoic	20:4cΔ5,8,11,14	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_3COOH$	−50
Branched and Cyclic Acids				
Tuberculostearic	*l*-D-10-Methyloctadecanoic		$CH_3(CH_2)_7CH(CH_3)(CH_2)_8COOH$	13.2
Lactobacillic	ω-(2-*n*-Octylcyclopropyl)-octadecanoic		$CH_3(CH_2)_5CH{-}CH(CH_2)_9COOH$ (with CH_2 bridge)	29

TEC | Tecnológico de Costa Rica

Síntesis de triglicéridos

- En citoplasma de los hepatocitos, y en menor grado, de adipocitos, enterocitos y glándulas mamarias

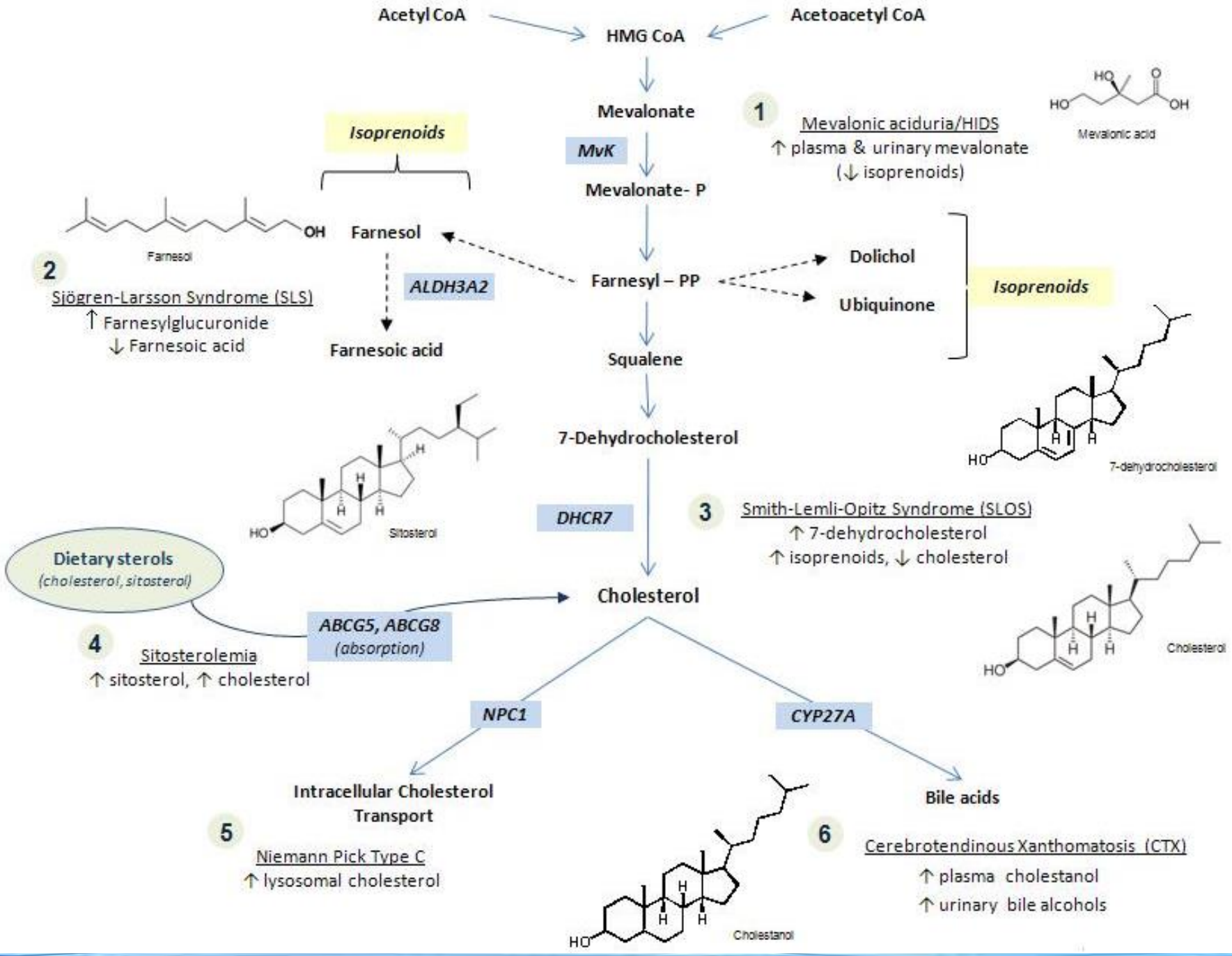
- 3 etapas:



  - Activación del glicerol
    - formación de G-3-P por la enzima glicerol quinasa (o G-3-P deshidrogenasa)
  - La activación de los ácidos grasos
    - formación de acil-coA por la Acil-coA sintetasa
  - Esterificación de los ácidos grasos con el G-3-P
    - Formación de ácido fosfatídico por la enzima Aciltransferasa y luego se remueve el grupo P por la enzima ácido fosfatídico fosfatasa
    - La aciltransferasa añade el tercer ácido graso

Síntesis de colesterol

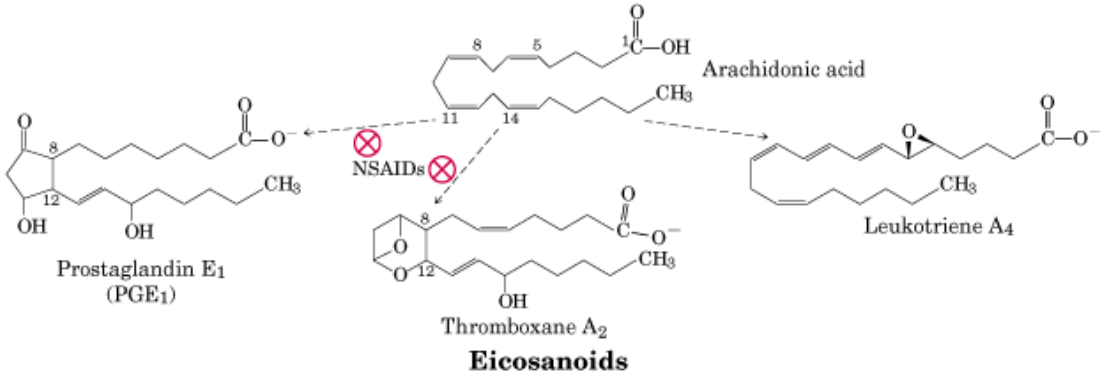
- Condensación de 3 acetil-coA → mevalonato
- Conversión del mevalonato en unidades activadas de 5C
- Polimerización de 6 unidades → Escualeno
- Formación de los 4 anillos del núcleo esteroideo y otros cambios



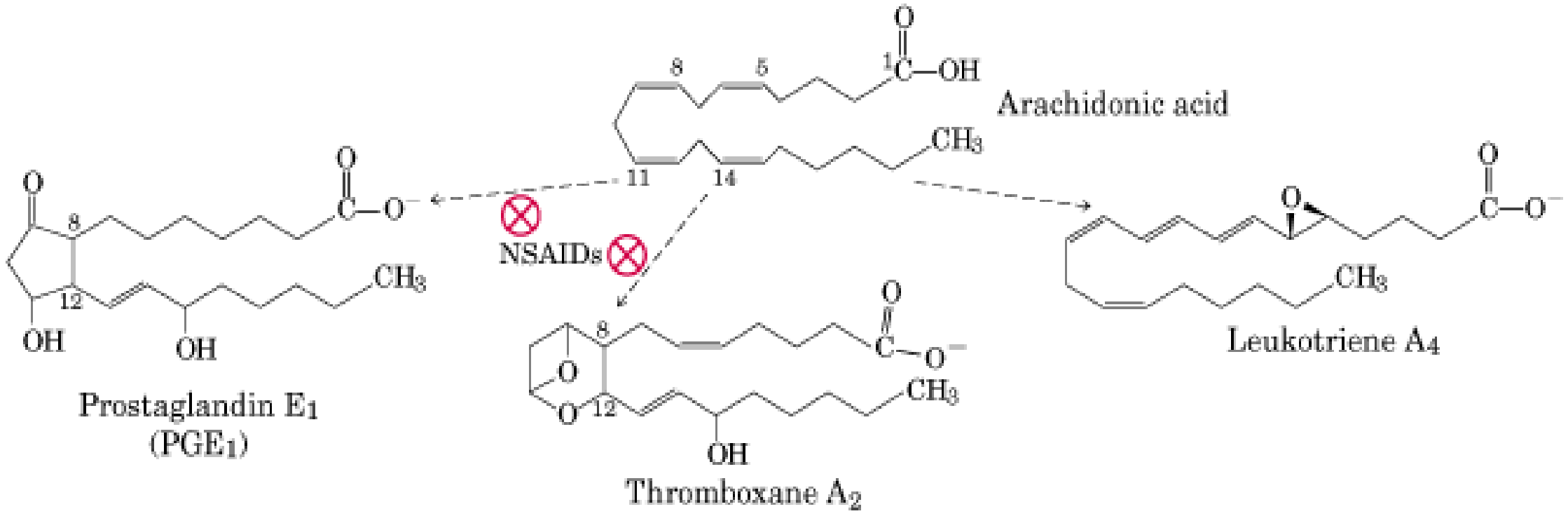
TEC | Tecnológico de Costa Rica

Eicosanoides

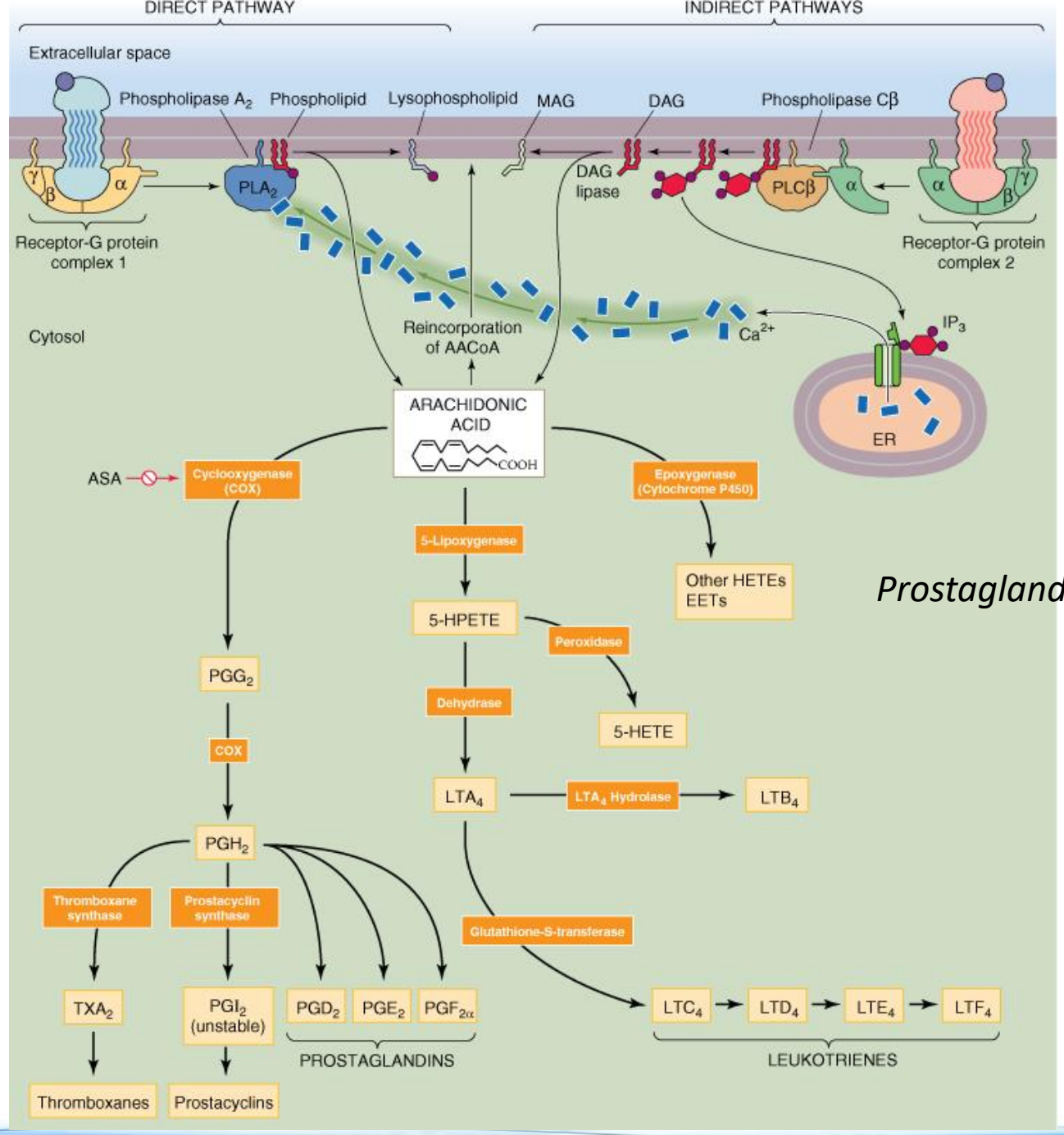
- Prostaglandinas, Tromboxanos y Leucotrienos
  - Derivados de ácidos grasos poliinsaturados C_{20}
  - Son una clase de lípidos que se caracterizan por:
    - Sus potentes propiedades fisiológicas
    - Sus bajas concentraciones en los tejidos
    - Rápido recambio metabólico
    - Origen metabólico común



  - *Oxilipina*: compuestos relacionados que provienen de ácidos grasos poli-insaturados más largos o más cortos que C_{20}



Eicosanoids



¿Cuál es la relación entre las Prostaglandinas y los antiinflamatorios no esteroides (AINEs)?

TEC | Tecnológico de Costa Rica

Acción biológica, ejemplos

- $PGF_{2\alpha}$:
  - Para inducir el parto (contracción musculatura uterina, inhibición de la secreción de progesterona y regresión del cuerpo lúteo)
  - Para inducir aborto en el 2do trimestre o en caso de muerte fetal (PGE_2)

- PGE_1:
  - Vasodilatador, para el tratamiento de trastornos circulatorios

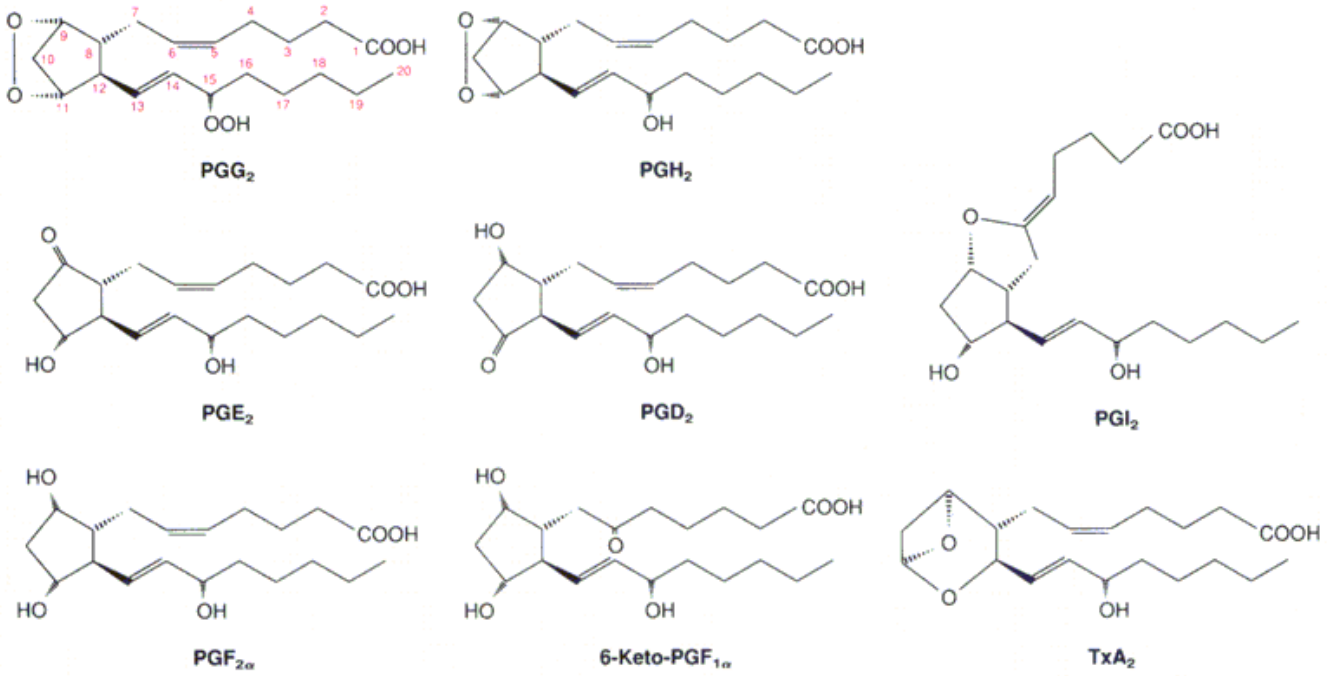
- PGE:
  - Inhibición de la secreción gástrica, tratamiento experimental de úlceras de estómago
- *¿Cuál es la relación entre las Prostaglandinas y los antiinflamatorios no esteroides (AINEs)?*

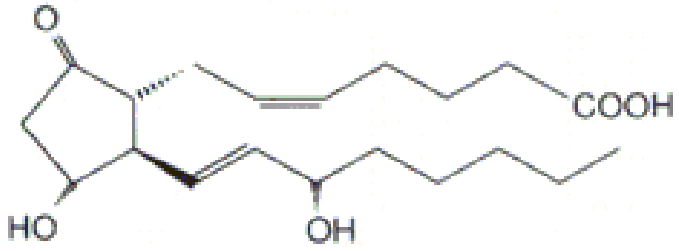
Acción biológica

- Actúan a través de la unión a receptores específicos
- Efectos por modificación del metabolismo de nucleótidos (2dos mensajeros): PGE estimula adenilato ciclasa, PGF_2 eleva las concentraciones de GMPc
- Papel importante en el proceso de inflamación
- Inhibición de la agregación plaquetaria por PGI_2, contrarrestada por TxA_2:
  - El efecto de la aspirina en disminución del riesgo cardiovascular probablemente se relaciona con la reducción de la síntesis de prostaglandinas que inducen agregación plaquetaria

Nomenclatura

- Todas las prostaglandinas se designan con una letra, por ej. PGE y PGF
- Cada prostaglandina posee un anillo de ciclopentano y 2 cadenas laterales con un carboxilo en una de las cadenas
- Un subíndice indica el número de dobles enlaces

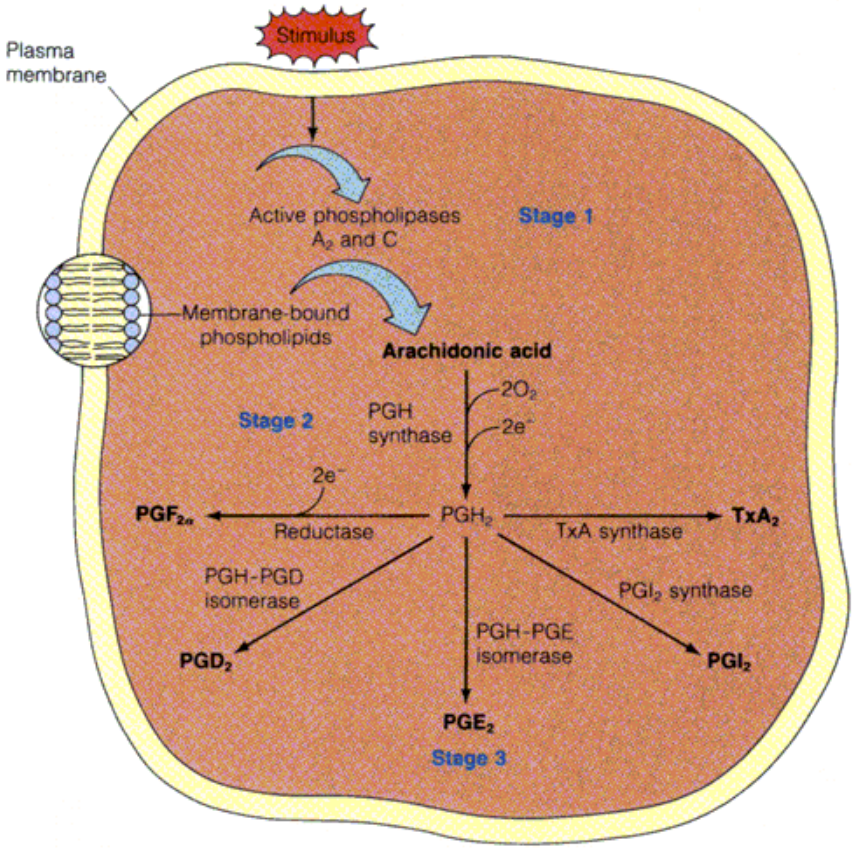


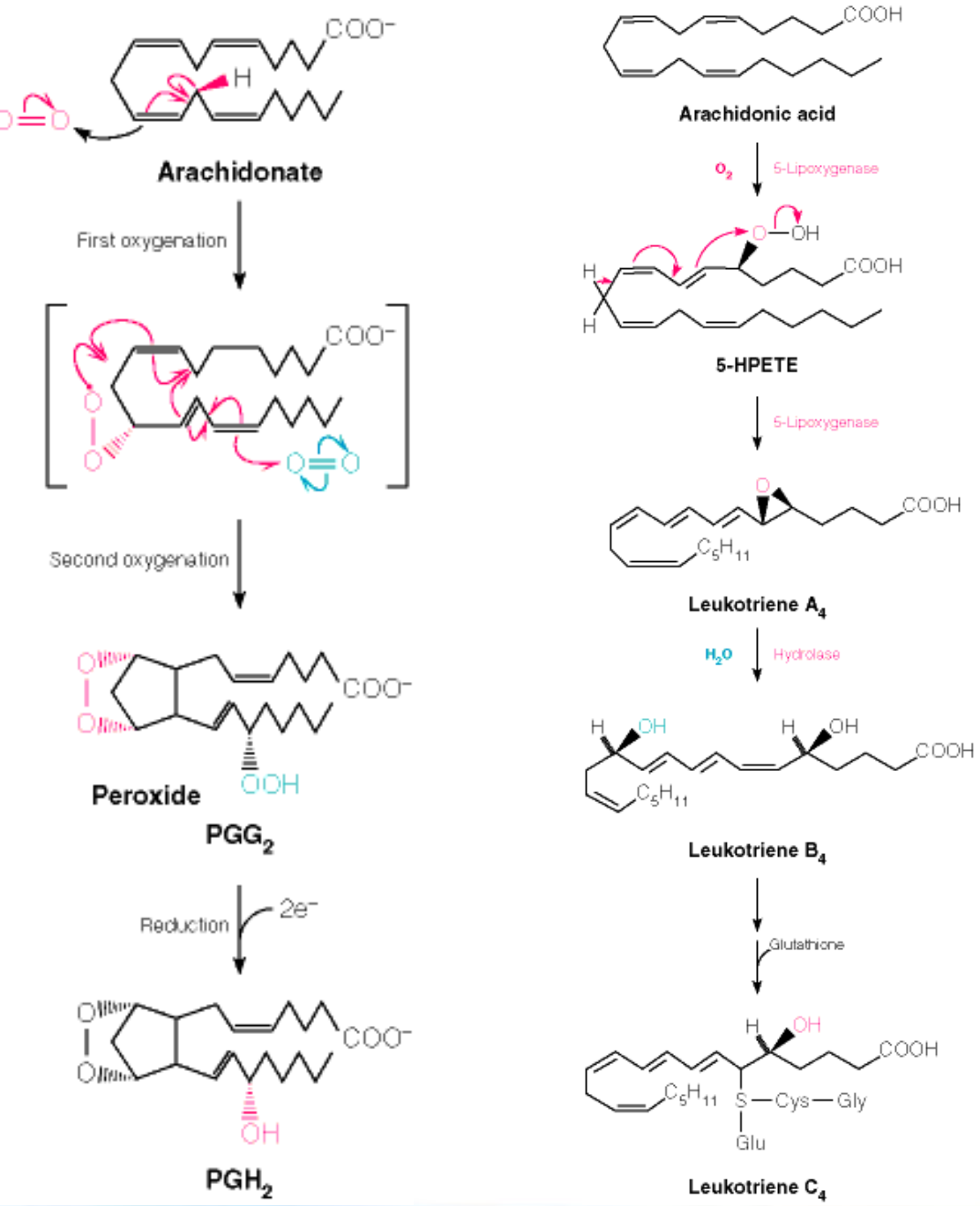


PGE$_2$

Biosíntesis y Catabolismo de Eicosanoides

- Liberación del ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de membrana
  - En respuesta a estímulos (bradiquinina, adrenalina, trombina, etc)
- Oxigenación del araquidonato para producir PGH_2
  - PGH sintasa: Ciclooxigenasa y oxidorreductasa
  - Dos formas: aspirina e ibuprofeno
- Conversión de PGH en otras prostaglandinas o TxA_2 en función de las enzimas y condiciones existentes en la célula





Leucotrienos

- Efecto de contracción muscular potente que se cree que interviene en la patogenia del asma
- Se forman por el ataque de una lipooxigenasa al ácido araquidónico, seguida de una deshidratación e isomerización

Phosphatidylinositol

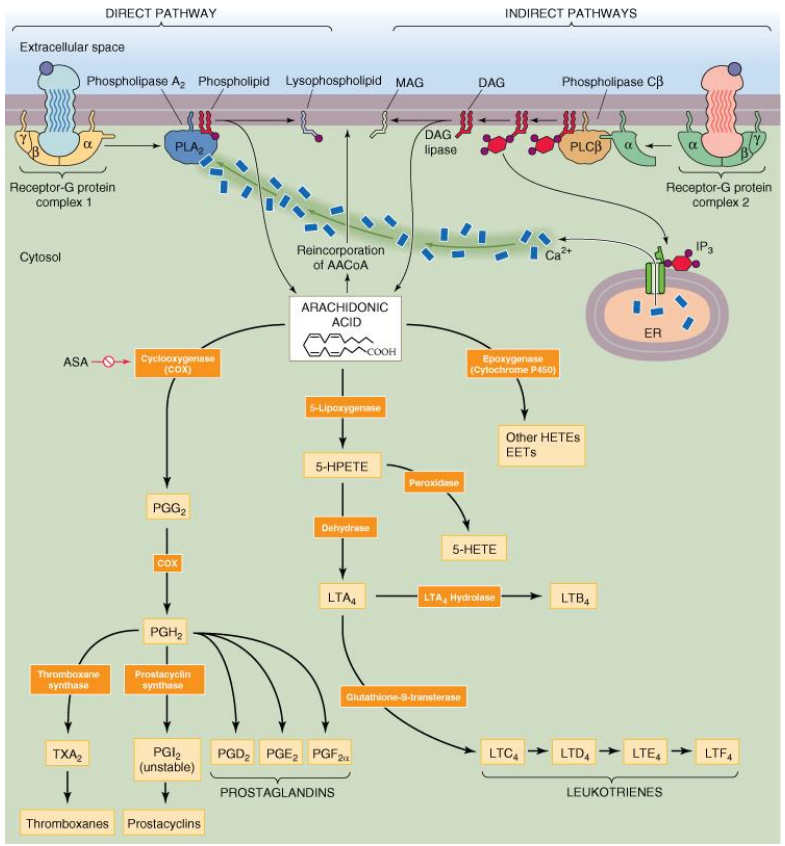
phosphorylation in plasma membrane — 2ATP → 2ADP

Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

hormone-sensitive phospholipase C in plasma membrane — H_2O

Inositol 1,4,5-trisphosphate → Release of intracellular Ca^{2+} → Regulation of other enzymes (by Ca^{2+})

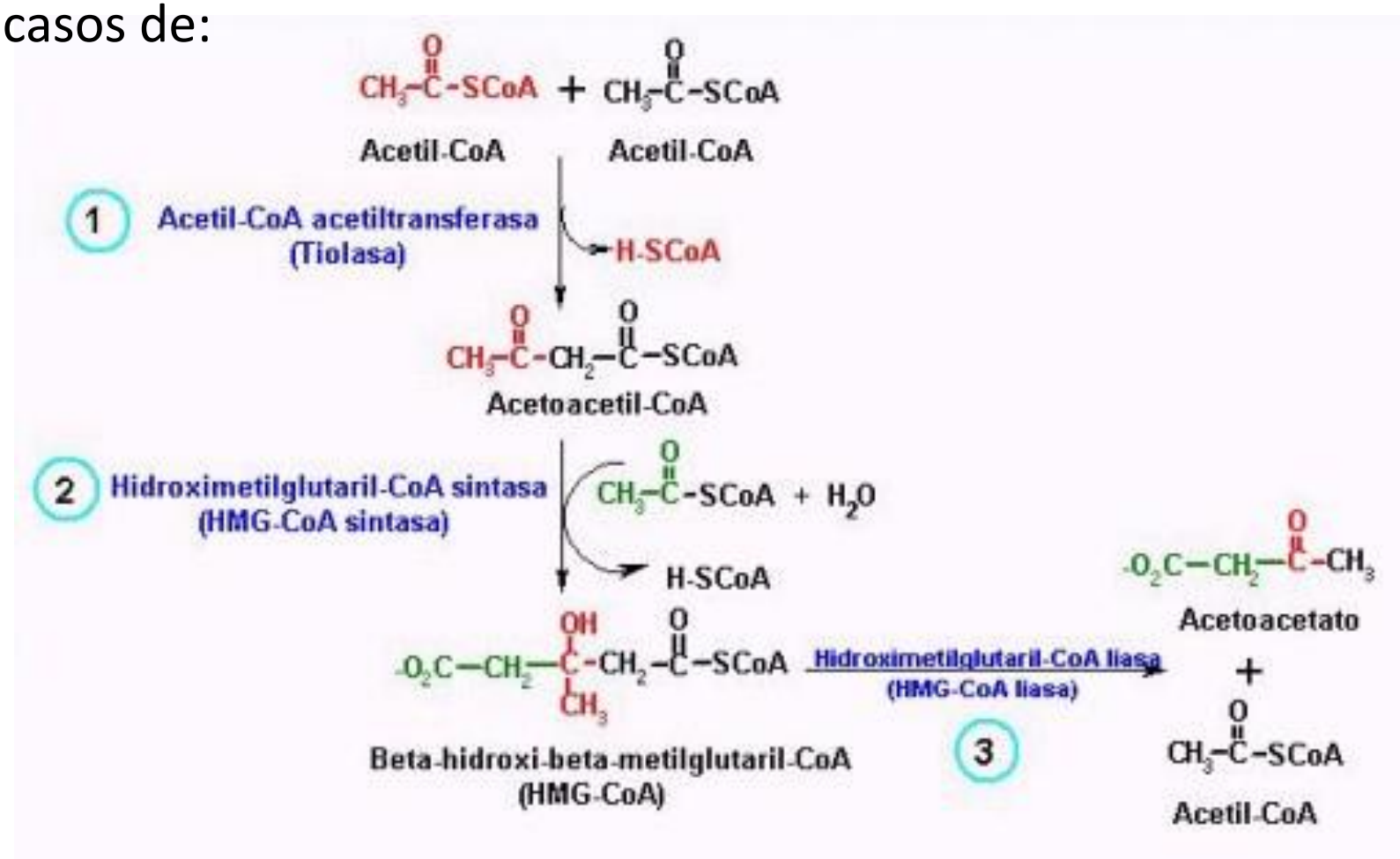
Diacylglycerol → Activation of protein kinase C → Regulation of other enzymes (by protein phosphorylation)

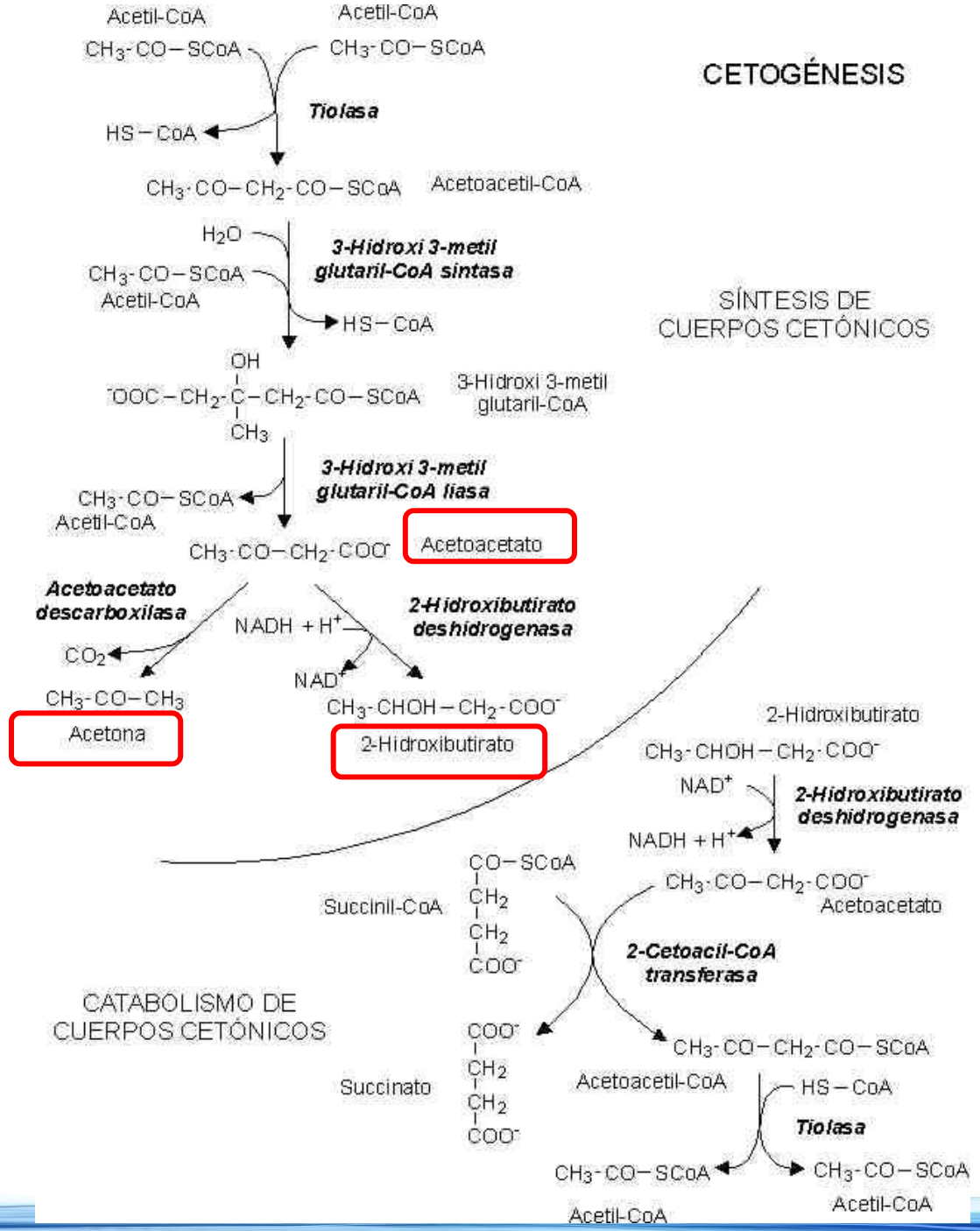


Cuerpos cetónicos

- Se sintetizan en el hígado en casos de:
  - Ayuno prolongado
  - Ejercicio intenso
  - Diabetes no controlada

- Incluyen:
  - Acetona
  - Acetoacetato
  - B-Hidroxibutirato




CETOGÉNESIS
Acetil-CoA
Acetil-CoA
CH3-CO-SCoA
CH3-CO-SCoA
Tiolasa
HS-CoA
CH3-CO-CH2-CO-SCoA
Acetoacetil-CoA
H2O
3-Hidroxi 3-metil glutaril-CoA sintasa
CH3-CO-SCoA
Acetil-CoA
HS-CoA
SÍNTESIS DE CUERPOS CETÓNICOS
OH
-OOC-CH2-C-CH2-CO-SCoA
CH3
3-Hidroxi 3-metil glutaril-CoA
3-Hidroxi 3-metil glutaril-CoA liasa
CH3-CO-SCoA
Acetil-CoA
CH3-CO-CH2-COO-
Acetoacetato
Acetoacetato descarboxilasa
NADH + H+
2-Hidroxibutirato deshidrogenasa
CO2
NAD+
CH3-CO-CH3
Acetona
CH3-CHOH-CH2-COO-
2-Hidroxibutirato
2-Hidroxibutirato
CH3-CHOH-CH2-COO-
NAD+
2-Hidroxibutirato deshidrogenasa
NADH + H+
CO-SCoA
CH2
CH2
COO-
Succinil-CoA
CH3-CO-CH2-COO-
Acetoacetato
2-Cetoacil-CoA transferasa
CATABOLISMO DE CUERPOS CETÓNICOS
COO-
CH2
CH2
COO-
Succinato
CH3-CO-CH2-CO-SCoA
Acetoacetil-CoA
HS-CoA
Tiolasa
CH3-CO-SCoA
Acetil-CoA
CH3-CO-SCoA
Acetil-CoA

Almacenamiento de energía

- Lípidos (ventajas):
  - Triglicéridos o grasas neutras
  - Cadenas carbonadas altamente reducidas
  - Su oxidación produce más del doble que la de otras moléculas (por peso molecular)
  - Insolubilidad extrema en agua: no elevan la osmolaridad del citosol (el agua de solvatación representa 2/3 del peso molecular de los carbohidratos de reserva)
  - Relativamente químicamente inertes

- Pero:
  - Las enzimas para su metabolismo son hidrosolubles
  - Están “confinados”
  - Entonces: Deben ser emulsificados y movilizados

Catabolismo lipídico

II Semestre, 2025

Dra. Carolina Centeno-Cerdas

TEC | Tecnológico de Costa Rica

Fuentes para la degradación de TG

- Grasas de la dieta
  - Se absorben en el intestino delgado y movilizan como lipoproteínas
- Movilización de lípidos almacenados
  - Mayoritariamente en adipocitos
  - Se movilizan bajo control hormonal
- Sintetizados por el organismo
  - En algunos tejidos para exportar a otros

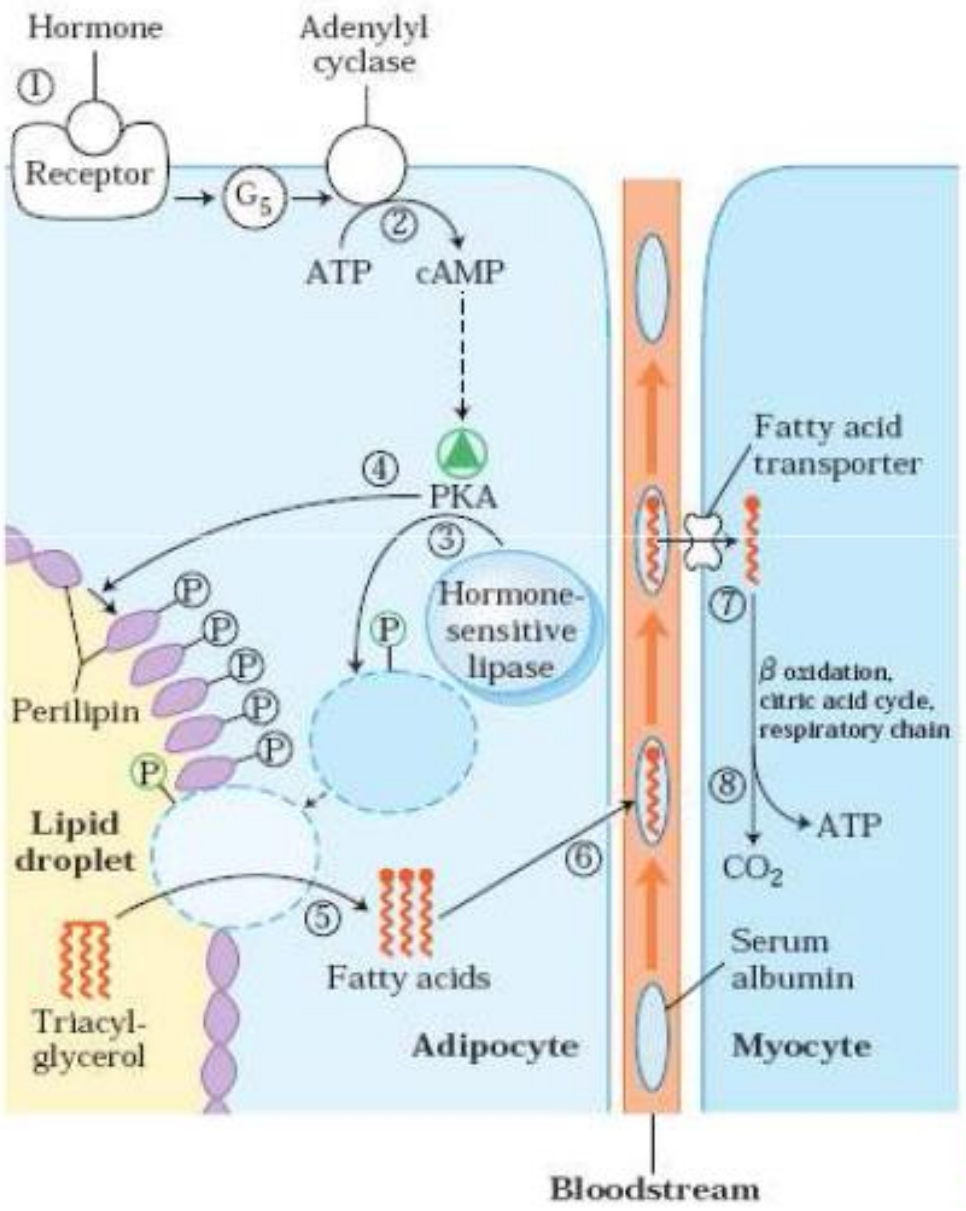
Etapas para la degradación en las mitocondrias

- Oxidación de las cadenas largas a fragmentos de dos carbonos (acetil-coA)
  - Activación y movilización
  - Serie de cuatro reacciones (β-oxidación)

- Oxidación del acetil-coA a CO_2 en el ciclo de Krebs

- Transferencia de electrones a la cadena respiratoria

MOVILIZACIÓN DE TRIACILGLICEROLES ALMACENADOS EN EL TEJIDO ADIPOSO



[GLUCOSA] BAJA
AYUNO

SEÑAL: GLUCAGÓN

TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL

RESPUESTAS:

ACTIVIDAD DE LIPASA ↑

HIDRÓLISIS DE TG

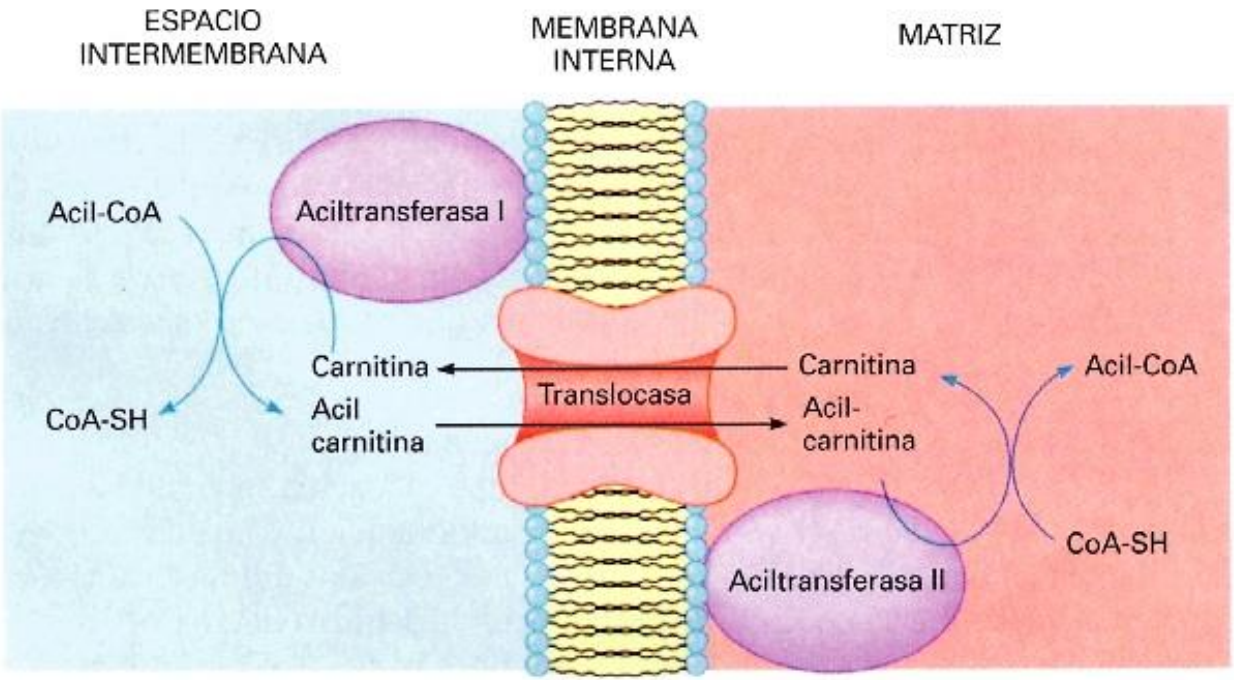
LIBERACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS AL TORRENTE SANGUÍNEO

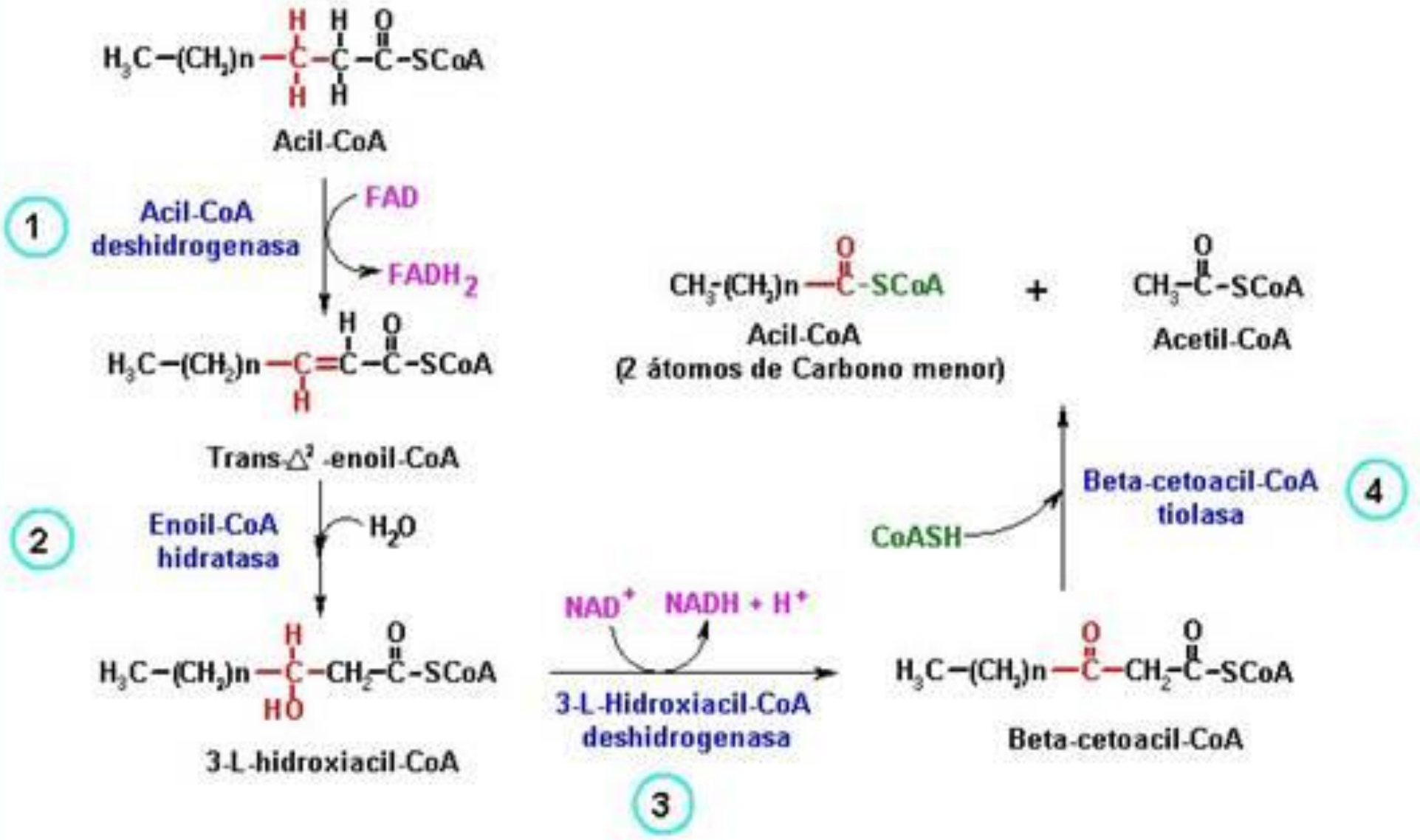
TEC | Tecnológico de Costa Rica

ß-Oxidación de ácidos grasos

- Activación
  - Formación de acil-coA por la acil-coA sintetasa (TG)

- Entrada a la mitocondria




Acil-CoA
1
Acil-CoA deshidrogenasa
FAD
FADH2
Trans-Δ2 -enoil-CoA
2
Enoil-CoA hidratasa
H2O
3-L-hidroxiacil-CoA
NAD+
NADH + H+
3-L-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa
3
Beta-cetoacil-CoA
CoASH
Beta-cetoacil-CoA tiolasa
4
Acil-CoA
(2 átomos de Carbono menor)
Acetil-CoA

Cada vuelta de ß-Oxidación produce:

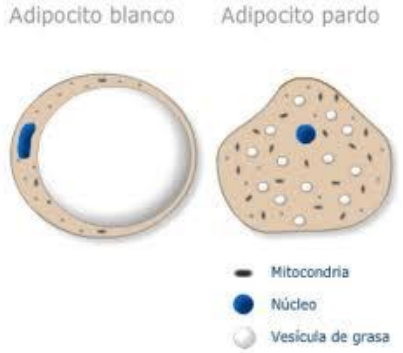
Energía	Moléculas	Origen
~ 1,5 ATP	FADH2	Reacción 1
~ 2,5 ATP	NADH + H^+	Reacción 3
~ 10 ATP	Acetil-coA	Reacción 4
---	Acil-coA (2C menos)	Reacción 4

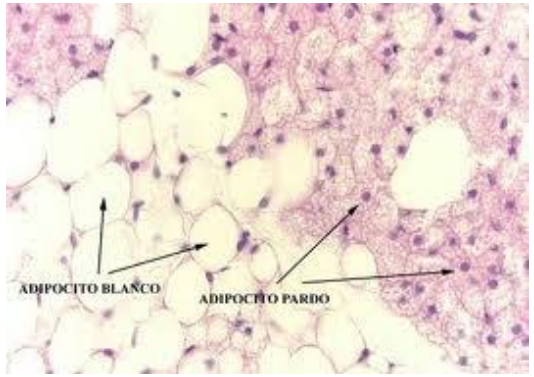
ß-Oxidación de ácidos grasos

1 Vuelta de oxidación	Moléculas de ATP producidas en 7 vueltas de oxidación	
Acetil-coA	(ciclo de Krebs)	8 x 10 = 80
FADH2	(cadena respiratoria)	1,5 x 7 = 10,5
NADH + H	(cadena respiratoria)	2,5 x 7 = 17,5
	TOTAL	108

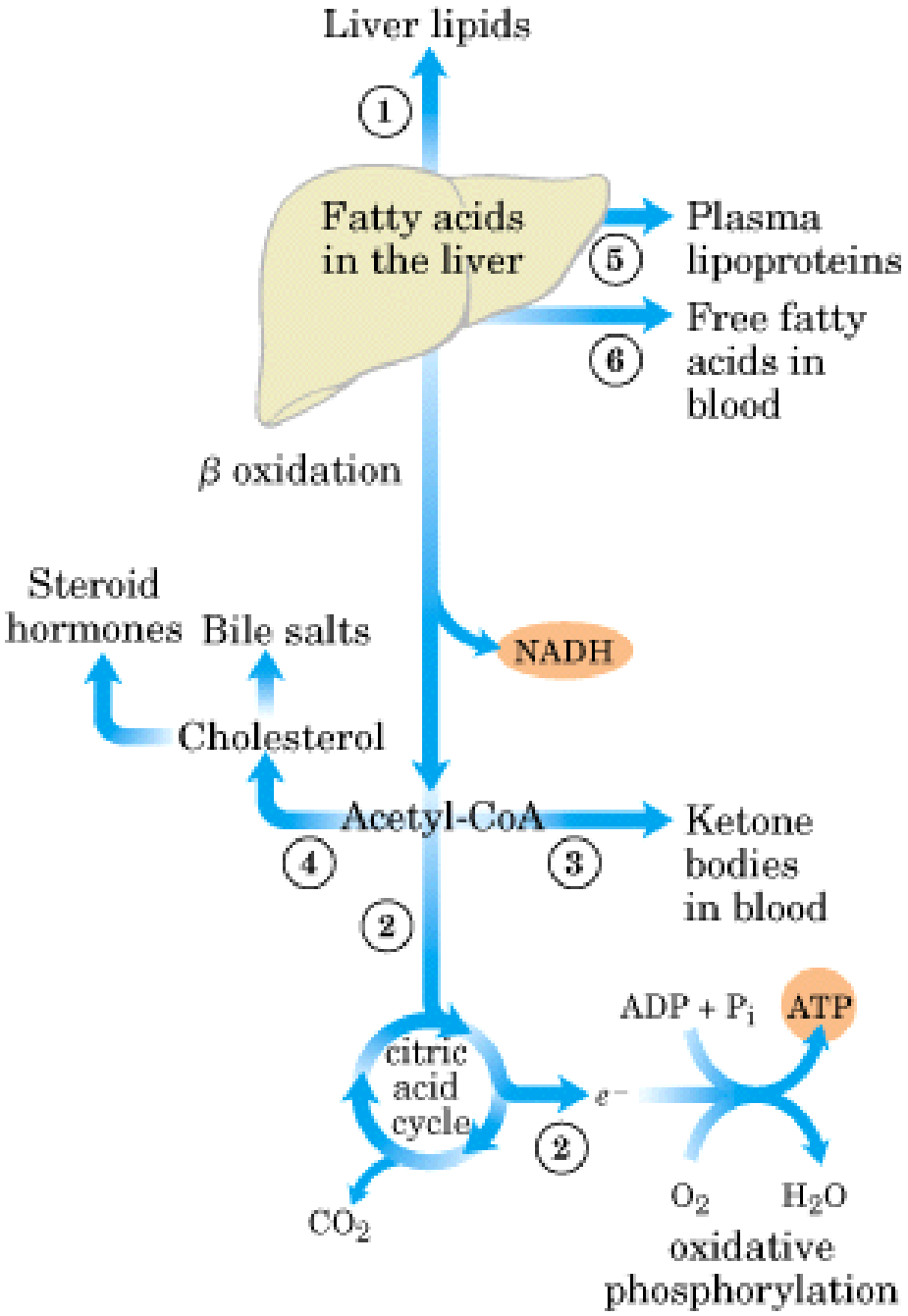
- 108 – 2 = 106
  - En la activación se gastó ATP hasta AMP + Pi
- En AG con número impar de átomos de C se genera propionil-coA (3C)
  - Genera succinil-coA y 5 ATP pero requiere 1 en la conversión: 5 – 1 = 4 ATP

Metabolismo en los adipocitos





- Tejido amorfo y ampliamente distribuido
- 65% de su masa son triglicéridos
- Metabólicamente muy activo, responde a estímulos hormonales
  - Metabolismo glicolítico, usa el ciclo de Krebs para oxidar piruvato y ácidos grasos, realiza fosforilación oxidativa
  - Convierte glucosa en ácidos grasos que se usan en la síntesis de triglicéridos (hígado)
  - Por acción de lipasas libera ácidos grasos
  - Tejido graso pardo


Liver lipids
1
Fatty acids in the liver
5
Plasma lipoproteins
6
Free fatty acids in blood
β oxidation
Steroid hormones
Bile salts
NADH
Cholesterol
Acetyl-CoA
4
3
Ketone bodies in blood
2
ADP + Pi
ATP
citric acid cycle
e⁻
2
CO2
O2
H2O
oxidative phosphorylation